



HAL
open science

**Croissances staturale et pondérale jusqu'à cinq ans :
relations avec la composition corporelle et les
paramètres cardiométaboliques à l'adolescence. Étude
Fleurbaix Laventie Ville Santé II**

Jérémie Botton

► **To cite this version:**

Jérémie Botton. Croissances staturale et pondérale jusqu'à cinq ans : relations avec la composition corporelle et les paramètres cardiométaboliques à l'adolescence. Étude Fleurbaix Laventie Ville Santé II. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud (Paris 11), 2008. Français. NNT: . tel-01755570

HAL Id: tel-01755570

<https://theses.hal.science/tel-01755570>

Submitted on 30 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

J'entends derrière moi les pas de mon enfance

FRANCIS JAMMES

Remerciements

Je tiens à écrire ces quelques lignes pour exprimer toute ma gratitude envers les personnes qui m'ont accompagné tout au long de ce travail.

Je voudrais commencer par remercier mes parents, grâce à qui j'ai pu, à chaque étape de ma vie, choisir librement mon parcours et réaliser mes envies : cette thèse en témoigne.

Ensuite, je voudrais dire un grand merci à Pierre Ducimetière pour m'avoir accueilli dans son unité à mes débuts, pour ses conseils toujours pertinents et surtout pour m'avoir confié à Marie Aline Charles. C'est un bonheur de travailler à ses côtés et je voudrais lui témoigner toute ma reconnaissance pour ses qualités humaines et professionnelles.

Travailler avec Barbara Heude a également été un immense plaisir, d'une part pour son regard très éclairé sur mon travail et le temps qu'elle y a consacré, aussi pour son amitié.

La contribution de Jean Maccario à ce travail a été déterminante. La thèse aborde plusieurs aspects méthodologiques parmi lesquels la modélisation de la croissance, à l'origine de la plupart des analyses. Sa compétence, son expérience et ses conseils ont été formidables, tant pour cette thèse qu'en tant que tuteur et collègue lors de mon monitorat.

La vie de l'unité, c'est aussi le passage plus ou moins prolongé de nombreuses personnes, source de richesses et d'échanges. Quelques délocalisations au sein du bâtiment ont été l'occasion de connaître un peu mieux les personnes de cette grande unité INSERM U780. Je voudrais notamment remercier Ismaïl, Olivier, Nolwenn, Ibrahima, Estelle, Cyril, Anne, Céline, Céline, Matthieu, Peggy, Blandine, Jean-Philippe, Muriel, Hélène avec lesquels j'ai le plus partagé. Je ne voudrais pas non plus oublier mes amis extérieurs, tous mes collègues de la pharmacie Laplace et l'ensemble de ma famille qui m'ont également soutenu durant cette thèse, avec une pensée toute particulière pour mon grand-père.

L'occasion m'est donnée de remercier la présidence de l'Université Paris-Sud 11 pour m'avoir attribué le financement qui m'a permis d'effectuer ces travaux.

Enfin, je sais gré aux membres du jury d'avoir accepté d'en faire partie, et notamment aux rapporteurs Pr Juliane Léger et Pr France Mentré pour leur lecture approfondie du manuscrit et pour leurs commentaires.

Mes derniers remerciements sont pour Marie, dont le soutien quotidien depuis près de 10 ans a une nouvelle fois été essentiel : tu es magique.

Valorisation scientifique

Publications

- Botton J, Heude B, Kettaneh A, Borys JM, Lommez A, Bresson JL, Ducimetière P, Charles MA and the FLVS Study Group. Cardiovascular risk factor levels and their relationships with overweight and fat distribution in children : The Fleurbaix Laventie Ville Sante II Study. *Metabolism* 2007; 56(5) : 614-22¹
- Botton J, Heude B, Andre P, Bresson JL, Ducimetiere P, Charles MA and the FLVS study group. Relationship between γ -glutamyltransferase and fat mass in a general population of 8-17 years old children. The FLVS II study *Diabetes & Metabolism* 2007; 33(5) : 354-9²
- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles MA and the FLVS Study Group. Early postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6) : 1760-8³

¹Article en annexe A.1, page 178

²Article en annexe A.2, page 188

³Article en annexe A.3, page 196

Manuscrit soumis

- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles MA and the FLVS Study Group. Parental body mass index and early postnatal weight and height growth velocities at different ages⁴.

Manuscrit en préparation

- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles MA and the FLVS Study Group. Relationship between weight growth velocity in infancy and early childhood and cardiometabolic risk factors in adolescence using structural equation models.

Communications orales

- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles MA and the FLVS study group. Relation entre vitesse de croissance du poids à trois mois et insulino-résistance à l'adolescence : approche par modèles à équations structurelles. Étude Fleurbaix Laventie Ville Santé. Congrès International d'Épidémiologie de l'ADELF, Paris, 10-12 septembre 2008
- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles MA and the FLVS study group. Relationship between weight growth velocity at three months and cardiometabolic risk factors in adolescence using structural equation models. 43rd Annual Meeting of the European Diabetes Epi-

⁴Manuscrit en annexe B, page 209

demology Group (EDEG) of the EASD, Lo-Skolen, Elsinore, Denmark, 5th-8th April 2008

- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA et le groupe d'étude Fleurbaix-Laventie Ville Santé. Croissance entre 0 et 5 ans, obésité et facteurs de risque cardiovasculaire à l'adolescence. Journée Scientifique de l'IFR Santé Publique Paris Sud : Déterminants précoces de la santé de l'enfant, 11 décembre 2007
- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA et le groupe d'étude Fleurbaix-Laventie Ville Santé. Relations entre la croissance dans la petite enfance et les paramètres anthropométriques chez l'adolescent et le jeune adulte. (Congrès français sur le diabète ALFEDIAM, Paris 2006) *Diabetes Metab* 2006 ; 32 : 1S20, O34
- Botton J, Heude B, Maccario J, Borys JM, Lommez A, Ducimetière P, Charles MA et le groupe d'étude FLVS. Relation entre croissance précoce et paramètres anthropométriques chez l'adolescent et le jeune adulte. 23^e réunion scientifique de l'AFERO, Paris, 24-25 novembre 2005.

Communications affichées

- Botton J, Heude B, Maccario J, Charles MA and the FLVS study Group. Relationship between parents' BMI and the offspring's early weight growth velocity. (European Congress on Obesity ECO, Budapest 2007) *Int J Obes* 2007 ; 31 : S190

- Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles MA et le groupe d'étude FLVS. Prise de poids rapide entre 0 et 5 ans et composition corporelle à l'adolescence. Journée Nouvelles Structures JNS, Paris 2006.
- Botton J, Heude B, Maccario J, Borys JM, Lommez A, Ducimetière P, Charles MA. Relationships between early growth rate and fat (FM) and fat-free (FFM) mass in adolescence. (International Congress on Obesity ICO, Sydney 2006) Obesity Reviews 2006 ; 7(Suppl 2) : PO0429, pp238.
- Botton J, Heude B, Borys JM, Lommez A, Ducimetière P, Charles MA and the FLVS Study Group. Relationship between γ -glutamyltransferase and fat mass in 8 to 17 years children. (European Congress on Obesity ECO, Athènes 2005) Obes Reviews 2005 ; 6 suppl 1 : 96, P311

Table des matières

Remerciements	v
Valorisation scientifique	vii
Publications	vii
Manuscrit soumis	viii
Manuscrit en préparation	viii
Communications orales	viii
Communications affichées	ix
Table des figures	xxii
Liste des tableaux	xxv
Liste des abréviations	xxvii
Introduction générale	1
Contexte	1
L'obésité : une préoccupation de santé publique	1
Relations entre croissances prénatale et postnatale et santé ul- térieure	7

Objectifs de la thèse	15
1 Étude Fleurbaix Laventie Ville Santé II	17
1.1 Présentation de l'étude	17
1.2 Données utilisées	19
1.2.1 Paramètres anthropométriques et stade pubertaire à l'entrée dans FLVS II en 1999 chez les enfants âgés de 8 à 17 ans	19
1.2.2 Estimations de la masse grasse, de sa répartition et de la masse maigre	20
1.2.3 Paramètres cliniques et biologiques mesurés à l'entrée dans FLVS II	21
1.2.4 Données de croissance : mesures du poids et de la taille au cours de l'enfance	23
1.2.5 Données anthropométriques des parents	25
1.2.6 Effectifs des différentes analyses	25
2 Méthodologie	27
2.1 Généralités	27
2.2 Modélisation de la croissance du poids et de la taille entre la naissance et douze ans	28
2.2.1 Objectif et principe	28
2.2.2 Évolution du poids et de la taille durant l'enfance	28
2.2.3 Les modèles de croissance	29
2.2.4 Approches « individu » et « population »	32
2.2.5 Estimations des vitesses de croissance	34

2.2.6	Logiciels et méthodes d'estimation	36
2.2.7	Intervalles d'âge d'étude	37
2.3	Mesures d'association	39
2.3.1	Comparaisons entre groupes	39
2.3.2	Corrélations et prise en compte des ressemblances familiales	39
2.3.3	Autres variables d'ajustement	40
2.3.4	Associations avec les paramètres anthropométriques des parents	41
2.4	Modèles à équations structurelles	41
2.4.1	Intérêt de ce type de modélisation	42
2.4.2	Définitions et interprétation	43
2.4.3	Conditions d'application	45
2.4.4	Cas particulier de la régression linéaire multiple	46
2.4.5	Utilisation de variables latentes	48
2.4.6	Estimation des paramètres du modèle	51
2.4.7	Critères d'adéquation	53
2.4.8	Démarche pour la constitution d'un schéma « causal » .	55
2.4.9	Conclusion	62
2.5	Logiciels utilisés	63
3	Caractéristiques descriptives de la population	65
3.1	Comparaison de la population à la population cible	65
3.2	Caractéristiques à l'adolescence	67
3.3	Caractéristiques dans la petite enfance	69
3.4	Vitesses de croissance estimées	69

3.5	Caractéristiques des parents	71
4	Relations, à l'adolescence, entre masse grasse et facteurs de risque cardiométabolique	73
4.1	Introduction et objectif spécifique	73
4.2	Résultats	74
4.2.1	Association entre surpoids et facteurs de risque cardio- métabolique	74
4.2.2	Associations entre différentes mesures anthropométriques et les facteurs de risque cardiométabolique	77
4.2.3	Association entre répartition adipeuse et risque cardio- métabolique	79
4.3	Discussion	80
4.3.1	En résumé	80
4.3.2	Prévalences du surpoids et de valeurs élevées de facteurs de risque cardiométabolique	80
4.3.3	Relations avec l'adiposité abdominale	81
4.3.4	Comparaison entre tour de taille et rapport tour de taille sur taille	83
4.3.5	Cas particulier de l'insulinémie	85
4.3.6	Liens entre composition corporelle et γ -Glutamyltransférase	85
4.3.7	Points forts et limites spécifiques	86
4.4	Conclusion	87
5	Relations entre croissance staturo-pondérale précoce et an- thropométrie à l'adolescence	89

5.1	Introduction et objectif spécifique	89
5.2	Résultats	90
5.2.1	Relations entre vitesses de croissance du poids dans l'en- fance et risque de surpoids à l'adolescence	90
5.2.2	Relations entre vitesses de croissance de la taille et com- position corporelle à l'adolescence	91
5.2.3	Relations entre vitesses de croissance du poids et com- position corporelle à l'adolescence	92
5.3	Discussion	96
5.3.1	En résumé : mise en évidence de périodes de susceptibilité	96
5.3.2	Période des six premiers mois	96
5.3.3	Période de deux à cinq ans	98
5.3.4	Période de transition de six mois à deux ans	99
5.3.5	Points forts et limites spécifiques	101
5.4	Conclusion	102
6	Relations entre croissance précoce et facteurs de risque car- diométabolique à l'adolescence	103
6.1	Introduction et objectif spécifique	103
6.2	Modèle structural	105
6.2.1	Schéma « causal » postulé	105
6.2.2	Relations entre croissance précoce et pression artérielle, métabolisme lipidique ou glycémie à l'adolescence	107
6.2.3	Critères d'adéquation : évaluation de la qualité des mo- dèles à équations structurelles	112

6.3	Discussion	114
6.3.1	En résumé	114
6.3.2	Relations entre croissance pondérale précoce et pression artérielle ultérieure	114
6.3.3	Relations entre croissance pondérale précoce et insulino- résistance ultérieure	118
6.3.4	Points forts et limites spécifiques	121
6.4	Conclusion	122
7	Relations entre anthropométrie des parents et croissance staturo- pondérale de leurs enfants de la naissance à sept ans	123
7.1	Introduction et objectif spécifique	123
7.2	Résultats	125
7.2.1	Indice de masse corporelle des parents et croissance pré- coce du poids des enfants	125
7.2.2	Taille des parents et croissance précoce de la taille des enfants	127
7.3	Discussion	129
7.3.1	En résumé	129
7.3.2	Croissance de la taille	130
7.3.3	Croissance du poids	131
7.3.4	Points forts et limites spécifiques	133
7.4	Conclusion	135
	Discussion générale	137
	Synthèse des résultats	137

Points forts et limites partagés par les différentes analyses	138
Représentativité de la population	138
Précision des mesures	139
Importance de ce champ de recherche	140
Des recommandations?	141
Perspectives	142
Améliorer les aspects de modélisation	142
Recherche de déterminants	144
Bibliographie	146
Annexes	177
A Articles publiés	177
A.1 Niveaux de facteurs de risque cardiovasculaire et leurs relations avec le surpoids et la distribution de la masse grasse chez l'enfant	178
A.2 Relation entre la concentration de gamma-glutamyltransférase et la masse grasse dans une population d'enfants âgés de 8 à 17 ans en population générale	188
A.3 Vitesses de croissance postnatale du poids et de la taille à diffé- rents âges entre la naissance et 5 ans et composition corporelle à l'adolescence	196
B Article soumis	207
C Description de l'ajustement du modèle de croissance	223

C.1	Résultats graphiques de la modélisation de l'évolution du poids et de la taille pour un échantillon aléatoire de 12 sujets	226
C.2	Distribution des résidus du modèle de croissance utilisé dans nos analyses	226
C.3	Comparaison de nos estimations aux différences 0–9 mois et 9–24 mois	228
D	Résultats complémentaires	231
D.1	Analyse en composantes principales et analyse factorielle par sexe	231
D.1.1	Variables anthropométriques	231
D.1.2	Variables clinicobiologiques	231
D.2	Relations entre vitesse de croissance de la taille durant l'enfance et surpoids à l'adolescence	235
D.3	Relations entre IMC ou taille des parents et vitesses de crois- sance pondérale ou staturale des enfants par sexe	236
	Résumé en anglais	239
	Résumé en français	240

Table des figures

1	Évolution de la prévalence du surpoids selon la définition française à partir de différentes études en France au cours des dernières décennies	3
2	Évolution de l'Indice de Masse Corporelle avec l'âge jusqu'à douze ans à partir des données du Dr Michel Sempé	4
3	Régulation de l'expression des gènes par des processus épigénétiques (Gluckman et al., 2008)	12
1.1	Description des effectifs de la population selon les analyses réalisées (Effectif total : 512 enfants)	25
2.1	Evolution du poids, de la taille et de leur vitesse respective à partir des données du Dr Michel Sempé	29
2.2	Illustration de la structure du modèle pour la croissance du poids et de la taille	33
2.3	Évolution du poids, de la taille et des vitesses de croissance respectives pour deux sujets de l'étude possédant des vitesses de croissance pondérale distinctes à trois mois	38
2.4	Schéma descriptif d'un modèle à équations structurelles	43

2.5	Représentation graphique d'une analyse de régression multiple à deux variables explicatives	46
2.6	Représentation graphique d'une analyse factorielle à un facteur et quatre variables constitutives	49
2.7	Analyse en Composantes Principales des variables anthropométriques chez tous les sujets	57
2.8	Analyse en Composantes Principales des variables clinicobiologiques chez l'ensemble des sujets	59
5.1	Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % du surpoids chez les 325 garçons et filles de 8 – 17 ans, pour une augmentation d'un écart-type de vitesse de croissance du poids à différents âges entre 3 mois et 3 ans (ajustement sur le sexe)	91
5.2	Diagramme schématique des phases de la fonction sexuelle masculine (niveau plasmatique de testostérone et production de sperme) à différents moments de la vie (Forest et al., 1974)	98
6.1	Schéma général à partir duquel ont été testées les relations entre paramètres de naissance, d'enfance et d'adolescence	106
6.2	Résultats du modèle à équations structurelles entre naissance, croissance pondérale à trois mois et pression artérielle moyenne chez les garçons	109
6.3	Résultats du modèle à équations structurelles entre naissance, croissance pondérale à trois mois et paramètres cardiométaboliques chez les filles	111

7.1	Relation entre Indice de Masse Corporelle des parents et index pondéral des enfants à la naissance et Indice de Masse Corporelle des enfants à neuf mois et à deux ans (N=235)	126
7.2	Relation entre Indice de Masse Corporelle des parents et vitesses de croissance du poids des enfants entre trois mois et sept ans (N=235)	126
7.3	Relation entre taille des parents et taille des enfants à la naissance, à neuf mois et à deux ans (N=235)	128
7.4	Relation entre taille des parents et vitesses de croissance de la taille des enfants entre trois mois et sept ans (N=235)	128
C.1	Modélisation de l'évolution du poids, en kg, pour 12 sujets sélectionnés aléatoirement	224
C.2	Modélisation de l'évolution de la taille, en cm, pour 12 sujets sélectionnés aléatoirement	225
C.3	Distribution des résidus du modèle de croissance, du poids et de la taille, utilisé dans nos analyses chez les filles et les garçons . .	227
D.1	Analyse en composantes principales par sexe sur les variables anthropométriques	232
D.2	Analyse en composantes principales par sexe sur les variables clinicobiologiques	234
D.3	Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % du surpoids chez les 325 garçons et filles de 8 - 17 ans, pour une augmentation d'un écart-type de vitesse de croissance de la taille à différents âges entre trois mois et cinq ans	235

D.4	Relation entre Indice de Masse Corporelle des parents et vitesses de croissance du poids des enfants entre trois mois et sept ans séparément chez les filles et les garçons	237
D.5	Relation entre taille des parents et vitesses de croissance de la taille des enfants entre trois mois et sept ans séparément chez les filles et les garçons	238

Liste des tableaux

1.1	Valeurs seuils utilisées pour les paramètres cardiométaboliques	22
1.2	Nombre de mesures du poids par intervalle d'âge chez les garçons et les filles pour lesquels on disposait de mesures du carnet de santé	24
2.1	Valeurs indicatives pour l'interprétation du RMSEA comme in- dicateur d'adéquation	54
2.2	Participation des variables anthropométriques à deux facteurs de l'analyse factorielle chez tous les sujets	58
2.3	Participation des variables biologiques à trois facteurs de l'ana- lyse factorielle chez tous les sujets	60
3.1	Comparaison des populations selon les ensembles de variables manquantes pour quelques caractéristiques clefs de l'adolescence	66
3.2	Caractéristiques générales des enfants de 8 – 17 ans à l'entrée dans l'étude FLVS II en 1999; comparaisons brutes entre filles et garçons.	68
3.3	Caractéristiques des enfants (257 garçons et 255 filles) pendant leur enfance; comparaisons entre filles et garçons non ajustées.	70

3.4	Moyenne des coefficients du modèle de croissance pour la modélisation du poids et de la taille	71
3.5	Caractéristiques générales des parents des enfants pour lesquels la modélisation de la croissance pondérale de leur enfant a été réalisée. Comparaisons entre père et mère sur séries appariées (N=144 couples)	72
4.1	Variables anthropométriques et facteurs de risque cardiométabolique selon le surpoids	75
4.2	Pourcentage d'enfants ayant des niveaux élevés de facteurs de risque cardiométabolique chez les enfants en surpoids ou non . .	76
4.3	Coefficients de corrélation entre les facteurs de risque cardiométabolique et les paramètres anthropométriques	77
5.1	Coefficients de corrélation partielle de Pearson entre la taille de naissance ou les vitesses de croissance de la taille entre trois mois et cinq ans et les mesures anthropométriques à l'adolescence . .	93
5.2	Coefficients de corrélation partielle de Pearson entre le poids de naissance ou les vitesses de croissance du poids entre 3 mois et 5 ans et les mesures anthropométriques à l'adolescence	94
6.1	Effets directs, indirects et totaux des variables de naissance et de croissance sur les paramètres cardiométaboliques à l'adolescence, chez les garçons et chez les filles, pour des âges différents d'estimation des vitesses de croissance	108

6.2	Paramètres d'adéquation des modèles à équations structurelles pour l'ensemble des modèles d'analyse	113
C.1	Corrélations entre les vitesses de croissance estimées par modé- lisation et par l'utilisation d'une différence entre deux mesures .	229
D.1	Participation des variables anthropométriques à deux facteurs de l'analyse factorielle séparément chez les filles et les garçons .	233
D.2	Participation des variables biologiques à trois facteurs de l'ana- lyse factorielle séparément chez les filles et les garçons	233

Liste des abréviations

IMC Indice de Masse Corporelle	GFI Goodness of Fit Index
IOTF International Obesity Task Force	NFI Normed Fit Index
FLVS Étude Fleurbaix Laventie Ville Santé	γ-GT γ -Glutamyltransférase
PAS Pression Artérielle Systolique	OR Odds Ratio
PAD Pression Artérielle Diastolique	PPAR Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PAM Pression Artérielle Moyenne	IGF Insulin-like Growth Factor
HDL High Density Lipoproteins	EDEN Étude des Déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'ENfant
LDL Low Density Lipoproteins	DXA Dual-Energy X-ray Absorptiometry
ACP Analyse en Composantes Principales	
RMSEA Root Mean Square Error of Approximation	

Introduction générale

Contexte

L'obésité : une préoccupation de santé publique

L'obésité correspond à un excès pondéral ayant des conséquences délétères sur la santé. Elle est en effet associée à de nombreux problèmes de santé chez l'adulte, tels qu'une augmentation du risque de diabète, de maladies cardiovasculaires, de complications respiratoires, ostéoarticulaires et de certains cancers (Haslam and James, 2005). Elle serait également associée à une diminution de l'espérance de vie (Bessesen, 2008). Si des données récentes montrent que l'évolution de la prévalence de l'obésité évolue peut-être vers un plateau aux États-Unis (Ogden et al., 2006), il faut préciser qu'elle a atteint dans ce pays des valeurs très élevées (33,3 % chez les hommes et 35,3 % chez les femmes) et que la prévalence de l'obésité a augmenté fortement dans de nombreux pays dans la seconde moitié du XX^e siècle y compris dans certains pays en voie de développement (Bessesen, 2008). De très récentes données françaises semblent toutefois indiquer également une tendance à une certaine stabilisation chez les hommes adultes (Charles et al., 2008) et chez les enfants (Péneau et al., 2008).

Prévalence du surpoids et de l'obésité de l'enfant

On a également assisté ces dernières années à une importante augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant, à la fois dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement (James et al., 2001; Kelishadi, 2007; Ogden et al., 2002; Slyper, 2004). Les données de la Figure 1 — avec des chiffres de prévalence basés sur l'ancienne définition française — montrent que la France n'a pas été épargnée par cette augmentation (Heude et al., 2003) et, au début du XXI^e siècle, environ 18 % des enfants étaient en surpoids ou obèses à l'école primaire (Rolland-Cachera et al., 2002), selon la définition de l'IOTF décrite ci-après.

Définitions du surpoids et de l'obésité

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) Les définitions du surpoids et de l'obésité de l'enfant (Cole et al., 2000) reposent actuellement, comme chez l'adulte, sur l'indice de Quételet, plus communément appelé Indice de Masse Corporelle (IMC). Il est calculé en divisant le poids par la taille au carré. Cela permet de posséder un indice pondéral qui soit généralement indépendant de la taille (Samaras et al., 2006; Wells et al., 2002).

Évolution avec l'âge L'évolution moyenne de l'IMC avec l'âge est caractérisée par une période de croissance rapide pendant la première année de vie, par une diminution jusqu'à l'âge de 5 ans environ, suivie d'une seconde augmentation (Figure 2). Le nadir de cette courbe est appelé « rebond d'adiposité » (Rolland-Cachera et al., 1984).

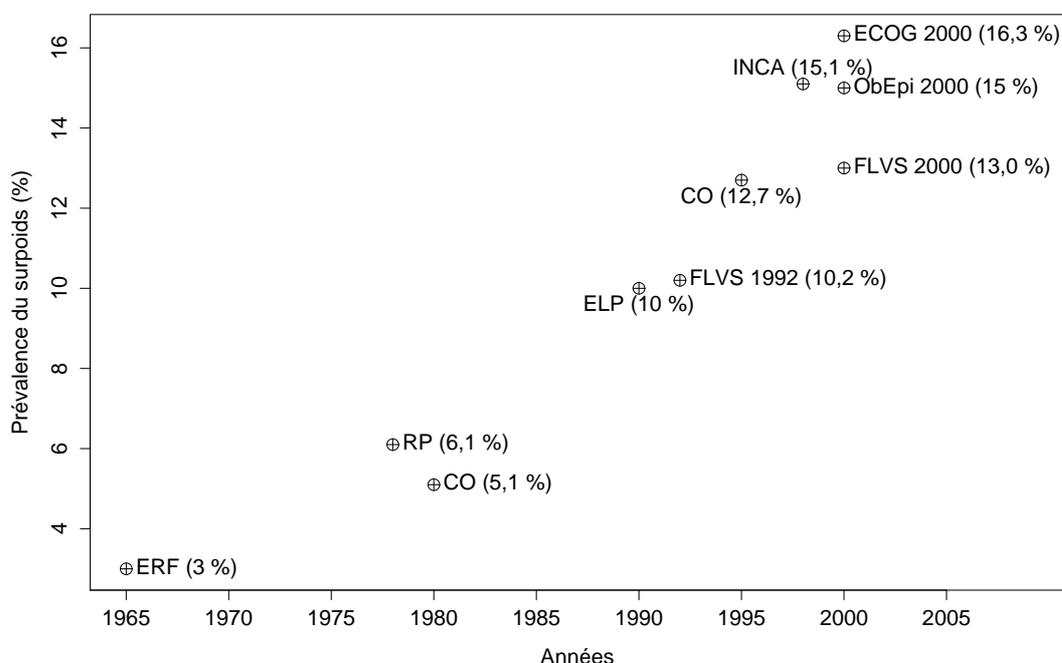


Figure 1: Évolution de la prévalence du surpoids selon la définition française (97^e percentile), en France, au cours des dernières décennies, à partir de différentes études : ERF (Étude de Référence Française, Rolland-Cachera, 1991, âge=10 ans), RP (Étude nutrition corpulence, Région parisienne, non publiée, âge=7-12 ans), CO (Étude IRSA Centre-Ouest, Vol, 1998, âge=5-10 ans), ELP (Étude Longitudinale Parisienne, Deheeger, 1994, âge=8 ans), INCA (Échantillon national, Lioret, 2001, âge=3-14 ans), ObEpi (Échantillon représentatif France, non publié, âge=2-17 ans), ECOG (Échantillon français INVS de l'étude européenne ECOG, Rolland-Cachera, 2002, âge=7-9 ans), FLVS (Étude FLVS, 1992-2000, Heude, 2003, âge=5-12 ans)

Seuils d'IMC Chez l'adulte, une seule valeur seuil définit respectivement le surpoids (25 kg/m²) et l'obésité (30 kg/m²). Chez l'enfant, une définition spécifique de l'âge et du sexe a été proposée par l'IOTF⁵ en 2000 (Cole et al., 2000) et fait aujourd'hui référence. Elle est basée sur les courbes des percen-

⁵International Obesity TaskForce : partie intégrante de l'association internationale pour l'étude de l'obésité (IASO), elle a pour but de proposer de nouvelles stratégies afin de lutter contre l'obésité, avec une attention particulière à l'obésité de l'enfant

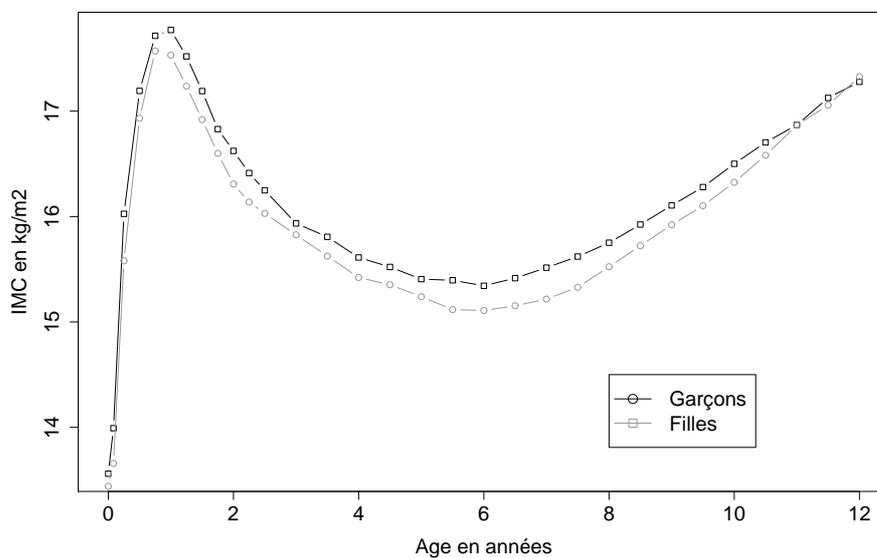


Figure 2: Évolution de l'Indice de Masse Corporelle avec l'âge jusqu'à douze ans chez les garçons et chez les filles à partir des données du Dr Michel Sempé (Sempé et al., 1979)

tiles de l'IMC réalisées à partir de six études internationales représentatives. Pour un âge et un sexe donnés, ces courbes rejoignent, à 18 ans, les valeurs des seuils proposées chez l'adulte ; à cet âge, les seuils du surpoids et de l'obésité correspondent approximativement aux 90^e et 99^e percentiles de la distribution de l'IMC. Cette définition, maintenant très largement utilisée, permet la comparaison des prévalences entre études et entre pays.

Limites de cet indice Ces définitions, basées sur l'IMC, ne sont cependant pas parfaites. L'IMC est un indicateur non spécifique de la masse grasse : une personne avec relativement peu de masse grasse et beaucoup de masse maigre aura un IMC élevé et pourra être déclarée en surpoids. Or, on sait que la quantité de masse grasse est plus préjudiciable pour la santé que la

quantité de masse maigre (Speiser et al., 2005). Sa facilité d'utilisation, le fait qu'il soit basé sur des mesures très couramment effectuées en pratique clinique, qu'il ne demande pas de matériel onéreux, explique sa très large utilisation. D'autres indices ont été proposés pour définir l'excès de masse grasse, comme le pourcentage de masse grasse, les plis cutanés, le tour de taille. Certains, plus spécifiques de la masse grasse abdominale, comme le tour de taille, sont de plus en plus utilisés et des valeurs de référence ont également été proposées chez l'adulte comme chez l'enfant (Asayama et al., 2002; Cook et al., 2003; Fernández et al., 2004; Janssen et al., 2002; Katzmarzyk, 2004), mais aucune n'est reconnue internationalement comme c'est le cas pour l'IMC (Steinbeck, 2004).

Phénomène de « tracking » : tendance des enfants en surpoids à le rester à l'âge adulte

Le surpoids de l'enfant est une réelle préoccupation pour les pouvoirs publics. D'une part, les enfants en surpoids ont *généralement* une tendance à le rester voire à aggraver leur excès de masse grasse durant l'adolescence et l'âge adulte (Guo et al., 2002; Nader et al., 2006), même si une récente étude n'a pas mis en évidence ce phénomène dans une population de Japonais (Funatogawa et al., 2008). D'autre part, l'obésité à l'âge adulte est associée à de nombreuses pathologies (Haslam and James, 2005) et à une plus grande mortalité (Besesen, 2008; Heitmann et al., 2000). Enfin, plusieurs études ont montré qu'un surpoids dans l'enfance et/ou l'adolescence augmentait le risque de mortalité précoce (Bjørge et al., 2008; Engeland et al., 2003; Must, 1996).

Facteurs de risque cardiométabolique chez l'enfant

Dès l'enfance, le surpoids est associé à de nombreux facteurs de risque cardiométabolique, dont on sait qu'ils prédisposent à des pathologies cardiovasculaires (Haffner, 2006; Messiah et al., 2008; Reinehr et al., 2005). En particulier, nous assistons depuis les dernières décennies à l'émergence de cas de diabète de type II chez l'adolescent, alors que cette pathologie était initialement presque exclusivement observée chez l'adulte (Bloomgarden, 2004; Rosenbloom et al., 1999); celle-ci serait directement liée à l'augmentation de la masse grasse (Bloomgarden, 2004), avec cependant une probable susceptibilité ethnique. Le diabète de type II ne s'observe cependant, à cet âge, que dans des situations extrêmes, en cas d'obésité sévère (Molnár, 2004; Reinehr, 2005). Mais, en dehors de situations extrêmes, le surpoids est toutefois associé aux facteurs de risque cardiovasculaire tels que hypertension, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie (Messiah et al., 2008; Reinehr et al., 2005). Dès l'enfance, des clusters de paramètres cardiométaboliques semblables à ceux observés chez l'adulte — et que l'on regroupe sous le terme de « syndrome métabolique » — se développent et sont donc susceptibles de conférer un risque cardiovasculaire plus élevé aux enfants concernés (Charles et al., 2005; Weiss et al., 2004).

Nécessité de prévenir le surpoids de l'enfant

Étant donné la fréquence de cette pathologie, sa tendance à l'aggravation au cours de la vie et l'importance en terme de santé publique des risques associés, on comprend l'urgence qu'il y a de prévenir le surpoids chez l'enfant par des mesures de santé publique et pour cela d'en comprendre les différentes

étiologies (Basdevant et al., 1999; Gillman et al., 2008). Un élément important de l'épidémie actuelle est son développement de plus en plus précoce (Adair, 2008). Dès lors, déterminer les facteurs de risque du développement précoce du surpoids et de l'obésité représente une des étapes essentielles afin de renforcer l'arsenal des mesures possibles pour limiter l'épidémie. Il a été montré, pour l'obésité comme pour de nombreuses pathologies qui lui sont associées — n'apparaissant même parfois qu'à l'âge adulte — qu'elles étaient influencées par des déterminants très précoces dont témoignent des variations dans la croissance précoce (Adair, 2008; Baird et al., 2005; Barker et al., 2002).

Relations entre croissance du poids, prénatale et postnatale précoce, et santé ultérieure

Croissance intra-utérine

Historique Les travaux de David Barker au début des années 1980 ont ouvert un champ de recherche majeur en montrant une association entre la mortalité par maladies coronaires et une faible croissance *in utero*, objectivée par le poids à la naissance (Barker, 1995; Barker et al., 1989). Depuis, de nombreuses équipes ont répliqué ces résultats et les ont étendus à de nombreuses pathologies, telles que le diabète de type II, le syndrome métabolique, l'adiposité, l'ostéoporose, etc (Gluckman et al., 2008). On peut préciser que la relation entre le poids de naissance et le risque ultérieur ne serait pas limitée à des valeurs extrêmes (Gluckman et al., 2008) et que la période au cours de laquelle a lieu la restriction de croissance intra-utérine aurait une importance (Bukowski et al., 2007).

Nota Bene À la naissance, le poids est très logiquement considéré comme un reflet de la croissance pondérale *prénatale*, la taille un reflet de la croissance staturale et l'index pondéral ou l'IMC un indicateur de la croissance pondérale tenant compte de la taille. La prise en compte de l'âge gestationnel, qui prend en considération le délai entre la conception et la naissance, permet d'avoir un indicateur de la *vitesse* de croissance prénatale. Des paramètres plus spécifiques de la composition corporelle (masse grasse et masse maigre à la naissance), ou des périodes de croissance (à partir d'échographies), sont également utilisés (Bukowski et al., 2007; Joglekar et al., 2007); mais, du fait de leur utilisation relativement récente, ils sont encore rarement utilisés dans les études épidémiologiques mettant en relation la croissance et la santé ultérieure.

Relations avec les paramètres cardiométaboliques à l'âge adulte De nombreuses études ont retrouvé des relations négatives entre le poids de naissance et des facteurs de risque cardiométabolique tels que hypertension, dyslipidémie, diabète, venant conforter les premiers résultats de David Barker (Barker and Osmond, 1988; Barker et al., 2002; Davies et al., 2006; Eriksson et al., 2002; Xiao et al., 2008). Cependant, certaines études ont mis en évidence une relation en \mathcal{U} ou en \mathcal{J} , les individus de gros poids de naissance étant également à risque de développer un diabète ou un syndrome métabolique (Huang et al., 2007; Wei et al., 2007). L'ensemble de ces relations serait davantage lié à la croissance qu'à un effet de prématurité, car le poids, plus que l'âge gestationnel, était associé à ces paramètres (Barker, 2004; Wang et al., 2007).

Relations avec les paramètres anthropométriques à l'âge adulte En revanche, il existe un lien positif entre le poids ou l'IMC de naissance et l'IMC à un âge ultérieur. Cela a largement été décrit, chez l'homme comme chez l'animal (Oken and Gillman, 2003; Parsons et al., 2001; Taylor and Poston, 2007). Plus récemment, la plupart des études ont montré que la composante de l'IMC la plus associée au poids de naissance serait la masse maigre, et plutôt la masse musculaire (Gluckman et al., 2008; Kahn et al., 2000; Sachdev et al., 2005; Ylihärsilä et al., 2007). Quelques autres montrent cependant des relations avec à la fois la masse grasse et la masse maigre (Joglekar et al., 2007; Labayen et al., 2008).

Croissance postnatale précoce

Si les événements prénatals sont importants, les relations entre croissance précoce et santé ultérieure semblent s'étendre aux premières années de vie postnatale (Eriksson, 2005). Certaines études suggèrent que les premiers mois de vie seraient particulièrement critiques pour le développement de l'obésité (Gillman, 2008; Monteiro and Victora, 2005; Stettler et al., 2003, 2005).

Nota Bene Contrairement à l'évaluation de la croissance pondérale prénatale, celle de la croissance postnatale est très hétérogène selon les études (Monteiro and Victora, 2005). Cette hétérogénéité est présente en terme de mesure — utilisation de mesures brutes (Stettler et al., 2002), standardisation sous forme de « z-scores⁶ » (Ong et al., 2000) — ainsi qu'en terme de périodes d'étude

⁶Valeur du paramètre obtenue en retranchant sa moyenne dans la population et en divisant par son écart-type; cela permet d'exprimer les résultats en terme de déviations standards et de rendre comparables plusieurs paramètres de moyennes et/ou de variances initialement différentes

(1^{re} semaine (Stettler et al., 2005), 0-4 mois (Stettler et al., 2003), 0-2 ans (Ong et al., 2000), etc.), parfois plus larges.

Relations avec les paramètres anthropométriques à l'âge adulte Malgré cette hétérogénéité, de nombreuses études s'accordent à montrer que la rapidité de la croissance pondérale dans les premiers mois de vie serait un facteur de risque de survenue, chez l'adulte, d'un surpoids (Monteiro and Victora, 2005). Aux États-Unis, Stettler et al. ont montré, à partir d'une cohorte d'enfants africains nord-américains suivis de la naissance à 20 ans, qu'un tiers de l'obésité à 20 ans serait attribuable à un gain de poids rapide — défini comme une augmentation du poids supérieure ou égale à un écart-type — dans les quatre premiers mois de vie (Stettler et al., 2003). Après prise en compte des facteurs de confusion, les sujets ayant une croissance précoce rapide avaient environ cinq fois plus de risque d'être obèse à 20 ans, que les autres enfants.

Certaines études ont établi que les nouveau-nés de petit poids de naissance avaient une tendance à grossir plus rapidement dans les premiers mois de vie par rapport à ceux qui avaient un poids normal, faisant ainsi le lien entre faible poids de naissance, croissance précoce rapide et risque ultérieur (Cole, 2004; Ong et al., 2000). Le rattrapage pondéral précoce se ferait préférentiellement par une augmentation de la masse adipeuse abdominale (Ibáñez et al., 2006, 2008; Ong et al., 2000). Ce phénomène pourrait expliquer que le risque cardiométabolique observé chez les individus de petit poids de naissance est en réalité surtout présent chez ceux qui ont grossi le plus rapidement après la naissance (Beltrand and Lévy-Marchal, 2008).

Relations avec les paramètres cardiométaboliques à l'âge adulte La période de croissance au cours de laquelle le risque de diabète ou de maladies cardiovasculaires serait augmenté n'est cependant pas très bien définie (Hemachandra et al., 2007; McMillen and Robinson, 2005). Plusieurs études ont montré que le risque de mortalité coronaire, ainsi que les risques de diabète et d'hypertension artérielle seraient accrus chez les sujets ayant un faible poids à la naissance et au cours de la vie postnatale précoce (0-2 ans), et subissant un rattrapage pondéral après un ou deux ans (Barker et al., 2005; Bhargava et al., 2004; Eriksson et al., 2001, 2003a; Osmond et al., 2007).

L'âge au rebond d'adiposité La précocité du rebond d'adiposité a également été mise en lien avec une augmentation de la prévalence du surpoids (Rolland-Cachera et al., 1984; Whitaker et al., 1998). Il a été montré que les personnes ayant développé un diabète de type II avaient eu un rebond d'adiposité plus précoce (Eriksson et al., 2003b).

Hypothèses proposées pour expliquer ces relations

Phénotype d'épargne et plasticité développementale Une des premières hypothèses avancées par David Barker pour expliquer les liens entre croissance intra-utérine et maladies cardiovasculaires a été celle d'une adaptation du développement en réponse à un environnement intra-utérin défavorable pour permettre la survie immédiate et privilégier la croissance cérébrale (Barker, 2004). Cette adaptation développementale, aboutissant à ce qu'on a qualifié un phénotype d'épargne, favorable pendant la période intra-utérine, serait ensuite défavorable en cas de croissance postnatale dans un milieu d'abondance

alimentaire et favoriserait le développement des maladies cardiométaboliques (Barker, 2004; Gluckman and Hanson, 2004).

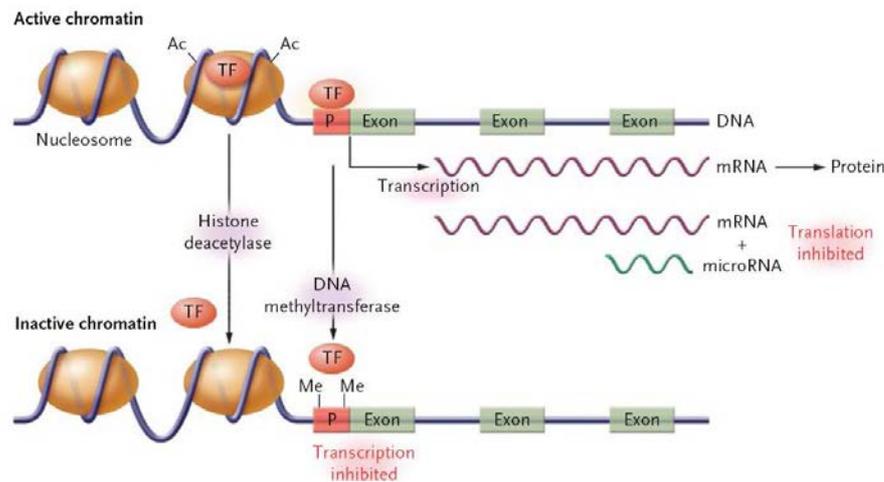


Figure 3: Régulation de l'expression des gènes par des processus épigénétiques (Gluckman et al., 2008). Une modification épigénétique des histones, ou de l'ADN lui-même, empêche l'accès des facteurs de transcription (TFs) à la séquence d'ADN, modulant ainsi le taux de transcription de l'ARN messager (ARNm). La chromatine active (en haut), caractérisée par la présence de groupes « acétyl » (Ac) sur des résidus Lysine spécifiques du cœur des histones diminue la fixation à l'ADN. Cela entraîne un relâchement de la chromatine permettant l'accès aux facteurs de transcription. De plus, les séquences Cytidine-Guanosine dans la région promotrice (P) des gènes transcrits ne sont généralement pas méthylées, facilitant la fixation des facteurs de transcription. La chromatine non transcrite (en bas) est caractérisée par une absence d'acétylation des histones, par une méthylation du promoteur et donc une diminution de la fixation des facteurs de transcription.

Pour comprendre ce phénomène d'épargne, la notion de « plasticité développementale » est cruciale. Elle est définie comme étant la faculté de l'organisme à adapter son développement en fonction de l'environnement (Gluckman et al., 2005; McMillen and Robinson, 2005). Elle pourrait reposer, sur le plan du mécanisme, au moins en partie, sur des phénomènes épigénétiques (Figure 3), des modifications de la structure externe de l'ADN (par exemple, méthylation des histones), pouvant induire des modifications de l'expression des gènes. L'hy-

pothèse des origines développementales prénatales des maladies propose une adaptation du fœtus en réponse aux conditions de vie intra-utérines en cours de grossesse, entraînant, si les conditions extra-utérines ne correspondent pas aux conditions auxquelles le fœtus a dû s'adapter, des altérations persistant à long terme. Ce phénomène de plasticité pourrait se poursuivre en période post-natale, en particulier dans les premiers mois de vie, en raison de la poursuite de la mise en place de nombreux systèmes de régulation, en particulier ceux régulant la prise alimentaire (McMillen and Robinson, 2005).

Génotype d'épargne (Neel, 1962) Une hypothèse alternative pour expliquer les relations entre une croissance intra-utérine restreinte et la plus grande mortalité coronaire est celle du *thrifty genotype*⁷, dont Neel a postulé une fréquence importante dans l'espèce humaine du fait de notre passé ancestral fait d'alternances de périodes de famine et d'abondance. Les individus ayant survécu dans des conditions de restriction nutritionnelle intra-utérine seraient particulièrement sélectionnés pour posséder ce génotype d'épargne. Si l'environnement postnatal n'était toutefois pas en conformité avec celui ayant entraîné la sélection génétique — par exemple en cas d'abondance de nourriture et de sédentarité — alors, le génotype d'épargne deviendrait délétère et prédisposerait à des maladies ultérieures.

Déterminants et mécanismes biologiques sous-jacents possibles Malgré des hypothèses convaincantes, on ne connaît pas bien les déterminants de

⁷génotype d'épargne

ces relations. En particulier, il est difficile de distinguer la part environnementale de la part génétique, ainsi que leur interaction.

En dehors de la composante génétique, l'alimentation pourrait jouer un rôle important. *In utero*, l'apport nutritionnel doit être suffisant pour assurer une croissance normale du fœtus (McMillen and Robinson, 2005; Tappy, 2006). En postnatal, de nombreuses études ont montré que l'allaitement maternel serait associé à une diminution de la prévalence de l'obésité à l'âge adulte (Akobeng and Heller, 2007; Owen et al., 2005; von Kries et al., 1999). Ce rôle pourrait être exercé *via* des phénomènes épigénétiques (Figure 3).

Enfin, l'axe hypothalamo-hypophysaire est le régulateur central de la balance énergétique (Nieuwenhuizen and Rutters, 2008; Tounian, 2004). Il contient de nombreux récepteurs à des hormones essentielles dans le contrôle du poids telles que la leptine, la ghréline, l'adiponectine. Des études ont montré que le stress durant la grossesse agit au niveau de cet axe et influence le poids de naissance (Bertram and Hanson, 2002). La mise en place de l'alimentation orale, nécessitée par la vie *ex utero*, pourrait moduler cette balance encore flexible dans les premiers mois de vie et permettre la mise en place d'un certain équilibre de base (McMillen and Robinson, 2005; McMillen et al., 2005).

Dimorphisme sexuel Il est bien connu que la croissance staturopondérale, en particulier dans la période prénatale et les premiers mois de vie postnatale, diffère entre filles et garçons (Ayatollahi, 2005; Veldhuis et al., 2005). Par ailleurs, ils n'ont pas la même susceptibilité aux facteurs obésogéniques (Sweeting, 2008) et, sur les aspects qui seront détaillés au cours de cette thèse, nous pouvons d'ores et déjà citer de manière très générale des différences en terme de

composition corporelle (masse grasse, masse maigre et répartition adipeuse), de facteurs biologiques et de maturation (Blaak, 2001; Hickey et al., 1996; Wang, 2002). On peut donc attendre des relations différentes selon le sexe entre les phénomènes de croissance et les paramètres cardiométaboliques, ce qui incite à stratifier les analyses sur le sexe (Forsén et al., 2004).

Conclusion

L'ensemble de ces éléments indique que l'évolution pondérale précoce pourrait représenter un marqueur du risque cardiométabolique ultérieur. Cependant, la plupart des études portent sur peu de périodes de la petite enfance — généralement une seule — et sur des fenêtres d'âges relativement larges. Cela est particulièrement problématique pour les premiers mois de vie où la croissance évolue de manière très rapide. Enfin, nous pensons que certaines discordances entre les études pourraient provenir d'une insuffisante prise en compte des différences entre filles et garçons dans les analyses.

Objectifs de la thèse

Dans ce contexte, après avoir décrit, dans un échantillon d'enfants français recrutés en population générale, les liens entre la masse grasse, sa répartition et des facteurs de risque cardiométabolique (Chapitre 4, page 73), notre objectif a été d'étudier les relations entre des paramètres staturopondéraux de la petite enfance et la composition corporelle à l'adolescence (Chapitre 5, page 89) puis les relations entre ces paramètres et les facteurs de risque cardiométabolique à l'adolescence (Chapitre 6, page 103). Enfin, nous avons étudié comment des

déterminants majeurs du surpoids de l'enfant, les corpulences maternelle et paternelle, influencent la croissance précoce des enfants à différentes phases clefs identifiées lors des étapes précédentes (Chapitre 7, page 123).

Chapitre 1

Étude Fleurbaix Laventie Ville

Santé II

1.1 Présentation de l'étude

L'Étude Fleurbaix Laventie Ville Santé (FLVS) est une étude épidémiologique longitudinale qui a débuté en 1992 et se déroule dans deux petites villes du nord de la France, Fleurbaix et Laventie (Pas-de-Calais), comptant respectivement 2235 et 4410 habitants au début de l'étude. De nombreuses informations complémentaires figurent sur le site internet de l'étude FLVS¹. Lors de la première partie, FLVS I, les enfants scolarisés de la grande section de maternelle au CM2 et leur famille ont été suivis à partir de 1992 et annuellement pendant cinq ans, dans le cadre d'un programme d'éducation nutritionnelle à l'école.

¹<http://www.villesante.com>

À l'issue de celle-ci, les familles ont été invitées à participer à une deuxième partie, FLVS II, qui avait alors pour but d'étudier les déterminants de la prise de poids. Les paramètres anthropométriques, cliniques et biologiques utilisés dans mes travaux ont été mesurés à l'entrée dans cette deuxième phase, en 1999.

Parmi les 579 familles qui avaient un enfant scolarisé entre la grande section de maternelle et le CM2 en 1992, 393 familles habitant encore Fleurbaix et Laventie à l'issue de FLVS I ont pu être recontactées ; 294 d'entre elles ont finalement été recrutées entre avril et septembre 1999 dans le cadre de FLVS II, soit 1113 sujets âgés de plus de 8 ans. Au total, la population comptait 257 garçons et 255 filles âgés de 8 à 17 ans. Une des caractéristiques était la présence de frères et soeurs, élément dont il a fallu tenir compte dans les analyses.

Comparés aux adultes inclus dans FLVS I, les adultes de FLVS II étaient plus nombreux à habiter Fleurbaix et Laventie (Heude, 2004), et la génération des enfants avait un IMC en moyenne plus faible ($\Delta=0,45$; $p=0,01$) et étaient également moins en surpoids (8% *versus* 13,5% ; $p=0,008$).

Le protocole de l'étude prévoyait également de relever les carnets de santé des enfants inclus dans FLVS II, afin d'avoir les mesures du poids et de la taille au cours de leur croissance. Cela a été réalisé pour 473 des enfants (92%).

Un consentement écrit des participants et de leurs parents s'ils étaient âgés de moins de 18 ans a été obtenu. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de Lille.

1.2 Données utilisées

1.2.1 Paramètres anthropométriques et stade pubertaire à l'entrée dans FLVS II en 1999 chez les enfants âgés de 8 à 17 ans

Le poids a été mesuré en sous-vêtements et sans chaussures au dixième de kg près et la taille au cm près. Le tour de taille a été mesuré à 0,5 cm près, au cours d'une expiration, le sujet respirant normalement ; il est défini par le plus petit diamètre entre la crête iliaque et la côte inférieure. La circonférence brachiale a été mesurée au mm près, au moyen d'un mètre de couturière, sur un bras relâché à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane.

Quatre plis cutanés ont été mesurés à deux reprises au mm près, à l'aide d'un compas de Harpenden, sur le côté gauche. Il s'agit du pli tricipital (face postérieure du bras, à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane), du pli bicapital (face antérieure du bras, à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane), du pli sous-scapulaire (à 1 cm au-dessous de l'angle inférieur de l'omoplate), et du pli supra-iliaque (1 cm au-dessus de la crête iliaque, au niveau de l'axe central). La moyenne des deux mesures a été calculée. La somme des quatre plis a été calculée pour être utilisée dans nos analyses comme un indicateur de masse grasse sous-cutanée.

Enfin, le stade pubertaire a été déterminé, lors d'un examen médical, selon la classification de Tanner.

1.2.2 Estimations de la masse grasse, de sa répartition et de la masse maigre

Il est impossible de mesurer de manière directe et exacte la masse grasse totale et sa distribution. Les estimations utilisées pour nos travaux ont été l'IMC, défini en introduction page 2, le tour de taille comme estimation de la localisation abdominale des graisses et la somme des plis cutanés pour évaluer la masse grasse sous-cutanée.

Par ailleurs, combinée à la mesure du poids et de la taille, l'impédancemétrie bipodale permet d'obtenir, de manière non invasive, une estimation de la masse grasse et non grasse (ou masse maigre), et d'en déduire le pourcentage de masse grasse. En effet, cette méthode permet, par le passage d'un petit courant électrique à travers le corps, de mesurer l'impédance électrique qui dépend de la masse d'eau corporelle. La masse non grasse est déduite à partir d'équations mathématiques faisant notamment intervenir le poids, la taille et le sexe. La masse grasse est déduite par différence à partir du poids corporel. Dans l'étude FLVS, une impédancemétrie bipodale intégrée à une balance Tanita TBF310 a été réalisée le matin à jeun.

Un indice de masse maigre brachiale a également été constitué par les résidus standardisés d'un modèle de régression linéaire ajustant la circonférence brachiale sur la somme des plis cutanés du bras. En effet, la circonférence du bras est constituée de muscles, d'os et de masse grasse sous-cutanée; si l'on extrait, de la variabilité totale du tour du bras, la part qui est attribuée à la mesure des plis bicipital et tricipital, la part résiduelle correspond essentielle-

ment à la masse maigre. Cette astuce nous permettait d'avoir un autre indice de masse maigre, afin de donner de la consistance à nos résultats.

Un travail a vérifié la bonne reproductibilité de la mesure du tour de taille, des plis cutanés et des mesures impédancemétriques chez l'enfant dans les conditions de l'étude FLVS (Kettaneh et al., 2005).

1.2.3 Paramètres cliniques et biologiques mesurés à l'entrée dans FLVS II

Pressions artérielles Les Pressions Artérielles Systolique (PAS) et Diastolique (PAD) ont été mesurées par appareil automatique (OMRON 705CT, OMRON Matsusaka Co Ltd, Japon), équipé d'un brassard adapté à la corpulence de l'enfant au niveau du bras droit, après cinq minutes de repos en position assise. Trois mesures étaient enregistrées à deux minutes d'intervalle. La moyenne de ces mesures a été utilisée dans les analyses.

Paramètres biologiques Un échantillon de vingt millilitres de sang prélevé à jeun a été obtenu chez 483 (94 %) des sujets pour la mesure des concentrations de cholestérol total, cholestérol HDL, triglycérides, glucose, insuline (Bi-insulin IRMA kit, Sanofi-Pasteur, Marne-la-Coquette, France), γ -glutamyltransférase (mesure à 30°C par un automate Hitachi 917, « normes » = 5-24 UI/L). Les échantillons étaient conservés à 4°C et analysés dans les 48 heures par un seul laboratoire de biochimie (Institut Pasteur, Lille) pour tous les sujets de l'étude. Le cholestérol LDL a été estimé par la formule de Friedewald² (Friedewald et al., 1972).

²Cholestérol LDL (g/L) = Cholestérol total – Cholestérol HDL – Triglycérides/5

Tableau 1.1: Valeurs seuils utilisées pour les paramètres cardiométaboliques

Variable	Seuil
Cholestérol total	5,2 mmol/L
Cholestérol LDL	3,4 mmol/L
Cholestérol HDL	0,9 mmol/L
Triglycérides	1,5 mmol/L
Glycémie	6,1 mmol/L
PAS	95 ^e percentile
PAD	95 ^e percentile

Définition des seuils Des seuils de paramètres clinicobiologiques ont été proposés chez l'enfant, à l'instar de ce qui est fait chez l'adulte pour définir des valeurs pathologiques. Les seuils retenus pour les analyses présentées ont été les suivants. Le surpoids a été défini selon les critères internationaux décrits en introduction, page 2. Les valeurs élevées de PAS et PAD ont été définies à partir des 95^e percentiles des courbes spécifiques de l'âge, du sexe et de la taille établies dans le « National (US) High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents » (1996). Les seuils des lipides étaient ceux définis selon les recommandations de l'« American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition » (1998) pour les enfants : 5,2 mmol/L (2,0 g/L) pour le cholestérol total, 3,4 mmol/L (1,3 g/L) pour le cholestérol LDL, 0,9 mmol/L (0,35 g/L) pour le cholestérol HDL. Nous avons choisi d'utiliser le seuil de 1,5 mmol/L (1,3 g/L) pour les triglycérides, seuil qui correspond au 95^e percentile entre 10 et 20 ans (Freedman et al., 1999). Une glycémie à jeun supérieure à 6,1 mmol/L (1,10 g/L) était considérée comme trop élevée selon les critères proposés par le « Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus » (2003).

1.2.4 Données de croissance : mesures du poids et de la taille au cours de l'enfance

Données du carnet de santé

Les mesures du poids et de la taille du carnet de santé ont été relevées. Le protocole prévoyait de relever un maximum de trois examens staturo-pondéraux par catégorie d'âge. Celles-ci étaient réparties entre la naissance, les quatrième et neuvième mois, deux ans, cinq-six ans, douze ans, soit un total de vingt-quatre mesures maximum. Un examen staturo-pondéral comprenait la date de l'examen, le poids et la taille. Si, pour une période donnée, le nombre d'exams notés était supérieur à trois, le premier, le dernier et un examen choisi le plus proche possible du milieu de la période, étaient transcrits.

Le poids et la taille à neuf mois et deux ans étaient disponibles pour une grande majorité de l'échantillon, ces mesures étant requises, à cette époque, par les caisses d'allocations familiales pour l'attribution des aides. Elles ont donc fait l'objet d'analyses spécifiques.

Les poids et tailles de naissance permettaient d'obtenir l'index pondéral (IP), calculé comme le poids (en kg) divisé par la taille au cube (en m³). À la naissance, cet indice est préféré à l'IMC, car il est indépendant de la taille, contrairement à l'IMC à cet âge. Cette propriété a été confirmée sur notre échantillon, puisque les corrélations de la taille avec l'IMC ou l'index pondéral étaient respectivement $r=0,34$ ($p<0,0001$) et $r=-0,06$ ($p=0,20$).

Tableau 1.2: Nombre de mesures du poids par intervalle d'âge chez les garçons et les filles pour lesquels on disposait de mesures du carnet de santé

Âge et mesures (n)	Garçons (N=228)	Filles (N=245)	Total (N=473)	%
≤ 2 ans				
Médiane (étendue)	3(0-15)	3(1-14)	3(0-15)	
$n < 2$	8	14	22	5
$2 \leq n \leq 5$	130	127	257	54
$n > 5$	90	104	194	41
> 2 et ≤ 5 ans				
Médiane (étendue)	0(0-11)	1(0-8)	1(0-11)	
0	120	109	229	48
$1 \leq n \leq 2$	66	86	152	32
$n \geq 3$	42	50	92	19
> 5 et ≤ 12 ans				
Médiane (étendue)	4(0-7)	3(0-9)	3(0-9)	
0	14	21	35	7,4
$1 \leq n \leq 2$	62	72	134	28,3
$n \geq 3$	152	152	304	64,3
Total ≤ 12 ans				
Médiane (étendue)	8(2-27)	8(2-26)	8(2-27)	
$n \leq 3$	6	13	19	4
$4 \leq n \leq 5$	44	56	100	21
$6 \leq n \leq 9$	87	67	154	33
$n \geq 10$	91	109	200	42

Données de l'étude FLVS 1

L'étude FLVS I a permis quant à elle d'obtenir des données sur les poids et tailles des individus suivis tous les ans, dès l'âge de cinq ans pour les plus jeunes. Le recueil était alors prospectif et les mesures standardisées selon un protocole identique à celui décrit pour l'étude FLVS II (page 19). Pour la période 5-12 ans, nous disposions donc à la fois de mesures du carnet de santé et de mesures faites dans le cadre de l'étude FLVS. Pour la période 0-5 ans, la source de données était exclusivement le carnet de santé.

1.2.5 Données anthropométriques des parents

Comme pour les enfants, les données anthropométriques des parents étaient mesurées de manière prospective par un personnel formé, en 1999 à l'entrée dans l'étude FLVS II. Le poids a été mesuré en sous-vêtement au dixième de kg près et la taille au cm près. L'IMC a été calculé comme le poids en kg divisé par la taille en m^2 .

1.2.6 Effectifs des différentes analyses

La Figure 1.1 récapitule les effectifs pour l'ensemble des analyses de l'étude.

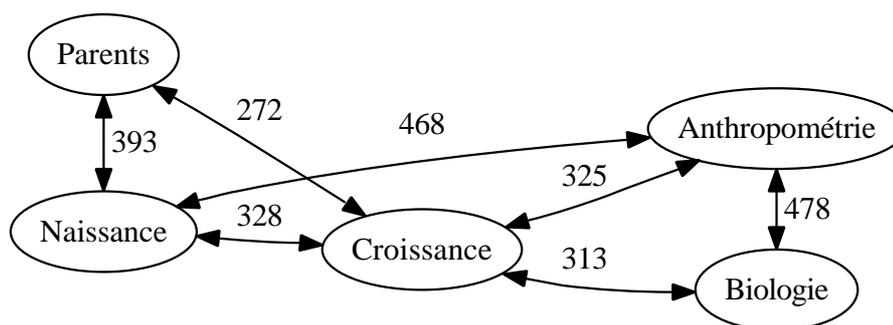


Figure 1.1: Description des effectifs de la population selon les analyses réalisées (Effectif total : 512 enfants). L'effectif attaché aux flèches reliant deux « ensembles » de variables correspond aux nombres de sujets dont les données étaient disponibles pour ces deux ensembles.

Chapitre 2

Méthodologie

Après quelques généralités sur les analyses, nous nous attacherons, dans cette partie, à décrire la manière dont les croissances du poids et de la taille ont été estimées. Nous verrons également les analyses qui nous ont permis de répondre à nos objectifs, en développant tout particulièrement l'utilisation des modèles à équations structurelles.

2.1 Généralités

Lorsque la puissance de l'étude le permettait, les analyses étaient réalisées séparément chez les filles et les garçons. Ce choix nous a semblé le plus raisonnable au vu des grandes différences connues et confirmées dans la composition corporelle, les paramètres biologiques et l'évolution des croissances staturo-pondérales entre les deux sexes (Tableaux 3.2 et 3.3). Cela a également été préconisé par McMillen et al. (McMillen and Robinson, 2005) pour les rela-

tions entre croissance et maladies ultérieures, qui font l'objet de cette thèse, et par Sweeting (Sweeting, 2008) pour tous les aspects ayant trait à l'obésité.

2.2 Modélisation de la croissance du poids et de la taille entre la naissance et douze ans

2.2.1 Objectif et principe

L'objectif était de proposer un moyen de décrire les croissances pondérale et staturale des sujets de l'étude, afin de déterminer si des différences de croissance étaient associées à certains facteurs de risque cardiométabolique et à la composition corporelle à l'adolescence. Étant donné la provenance des mesures de poids et de taille des enfants de l'étude (Section 1.2.4), celles-ci étaient très hétérogènes en nombre et en terme d'âge de prise. Le fait de proposer un modèle permettait de tenir compte de cette hétérogénéité, puisqu'on pouvait alors faire des prédictions à des dates identiques pour chaque individu.

2.2.2 Évolution du poids et de la taille durant l'enfance

Les évolutions du poids et de la taille selon l'âge suivent des courbes d'allure relativement similaire (Figure 2.1). Cela explique que le modèle finalement retenu pour le poids a également été utilisé pour modéliser la taille ; les paramètres estimés des deux modèles étant en revanche très différents (Tableau 3.4, page 71).

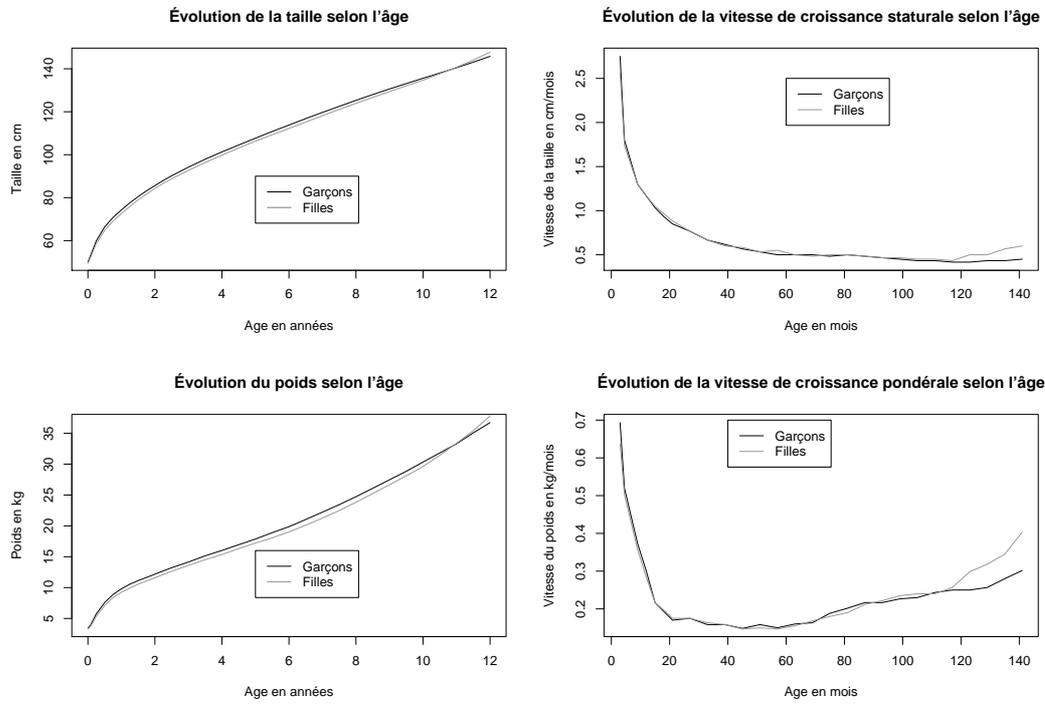


Figure 2.1: Evolution du poids, de la taille et de leur vitesse respective à partir des données du Dr Michel Sempé (Sempé et al., 1979)

2.2.3 Les modèles de croissance

Modèles de Count et de Jenss

Les principales possibilités de modélisation ont été synthétisées dans une revue de la littérature (Hauspie, 1989) et son principe décrit par ailleurs (Simondon, 1992). Parmi les modèles les plus utilisés pour décrire la croissance du poids et de la taille, ceux qui étaient susceptibles de correspondre à nos données pour modéliser la croissance dans les premières années de vie étaient les modèles de Count (Equation 2.1) et de Jenss (Equation 2.2) qui couvraient une période d'âge allant de la naissance à respectivement six et huit ans. Ces deux modèles ont été plus spécifiquement comparés par Berkey, pour la modélisation

du poids et de la taille (Berkey, 1982). La distribution des résidus du modèle linéaire de Count n'était pas indépendante de l'âge sur l'intervalle [3 mois-6 ans], confirmant les propos de Wingerd sur l'absence de modèle linéaire adéquat à trois paramètres pour modéliser la croissance précoce.

$$y = a + b.t + c. \ln(t) \quad (2.1)$$

$$y = a_0 + a_1.x - e^{(b_0+b_1.x)} \quad (2.2)$$

Critères de choix d'un modèle

Nombre individuel de mesures Pour pouvoir modéliser l'évolution du poids et de la taille de chaque individu, le nombre individuel de mesures doit être *suffisant* : un modèle à N paramètres nécessite un minimum de N observations, N+1 observations permettant la présence d'un degré de liberté nécessaire à l'estimation de la variance résiduelle. Le Tableau 1.2 du chapitre précédent (page 24) récapitule le nombre total de mesures disponibles entre la naissance et douze ans et le nombre moyen de mesures par sujet. Il faut choisir un modèle qui décrive « correctement » les données et qui soit suffisamment parcimonieux pour conserver un nombre important de sujets pour les analyses, afin de ne pas trop perdre en représentativité et en puissance.

Adéquation La faculté à décrire correctement les données a été étudiée, d'une part, par l'analyse de la distribution des résidus du modèle (Figure C.3 en annexe page 227) et, d'autre part, par la comparaison des estimations des vitesses de croissance à de simples différences entre deux mesures rapportées

au délai correspondant : 0 – 9 mois et 9 – 24 mois (Annexe C.3 page 228 et Tableau C.1 page 229).

Répartition des mesures sur l'étendue d'âge Par ailleurs, les mesures devaient être suffisamment bien réparties sur l'étendue de la période de modélisation. Par exemple, un sujet possédant un nombre total suffisant de mesures, mais uniquement réparties entre la naissance et deux ans, ne devait pas être retenu pour la modélisation.

Modèle finalement retenu

Insuffisances du modèle de Jenss Le modèle de Jenss (Equation 2.2) comporte quatre paramètres et nécessite donc, comme défini plus haut, la présence de cinq mesures. Son adéquation a déjà été démontrée dans la littérature pour un intervalle d'âge allant de trois mois à huit ans. Il comporte des paramètres directement interprétables : le paramètre « a_1 » représente la vitesse de croissance dans l'enfance, et le terme « $-e^{(b_0+b_1 \cdot x)}$ » — où x représente l'âge — la partie modélisant la croissance au cours du temps x , dans les premiers mois de vie.

Adaptation du modèle de Jenss La période d'âge couverte par le modèle de Jenss ne suffisait cependant pas à couvrir toute notre période de la naissance à douze ans, alors même que le nombre de mesures sur la période huit-douze ans était important (Tableau 1.2) pour de nombreux enfants étant donné leur participation à FLVS I. La forme de l'évolution du poids selon l'âge entre trois et huit ans est linéaire, tandis que l'évolution entre trois et douze ans

est incurvée, d'où l'idée, proposée par Pr Jean Maccario, d'ajouter au modèle de Jentsch, un terme quadratique « âge² » (Equation 2.3). L'adéquation de ce modèle aux données étant bonne et la meilleure parmi les différents modèles explorés, c'est celui qui a été retenu. Des indices, notamment graphiques, de cette adéquation figurent en annexe (Figure C, page 223).

$$y = a_0 + a_1 \cdot x + a_2 \cdot x^2 - e^{(b_0 + b_1 \cdot x)} \quad (2.3)$$

On retrouve Figure 2.2 une justification de la paramétrisation des modèles. En effet, dans les deux premières années de vie — pour les plus faibles valeurs de l'âge — la partie exponentielle du modèle est prépondérante. À partir de deux ou trois ans, la partie polynomiale prend le dessus sur la partie exponentielle.

2.2.4 Approches « individu » et « population »

Présentation

Une fois le modèle choisi, deux approches peuvent être envisagées :

- L'approche « individu » : cette première approche consiste à réaliser la modélisation à un niveau individuel. Pour un individu donné, nous avons plusieurs mesures de y (poids ou taille) à différents âges (x). On peut donc proposer un modèle décrivant au mieux la relation entre y et x . Ce travail, répété sur tous les sujets de la population, permet d'*estimer* les paramètres de croissance propres à chaque individu.
- L'approche « population » : cette seconde approche consiste à modéliser la croissance sur l'ensemble des mesures de la population et, par l'utilisation

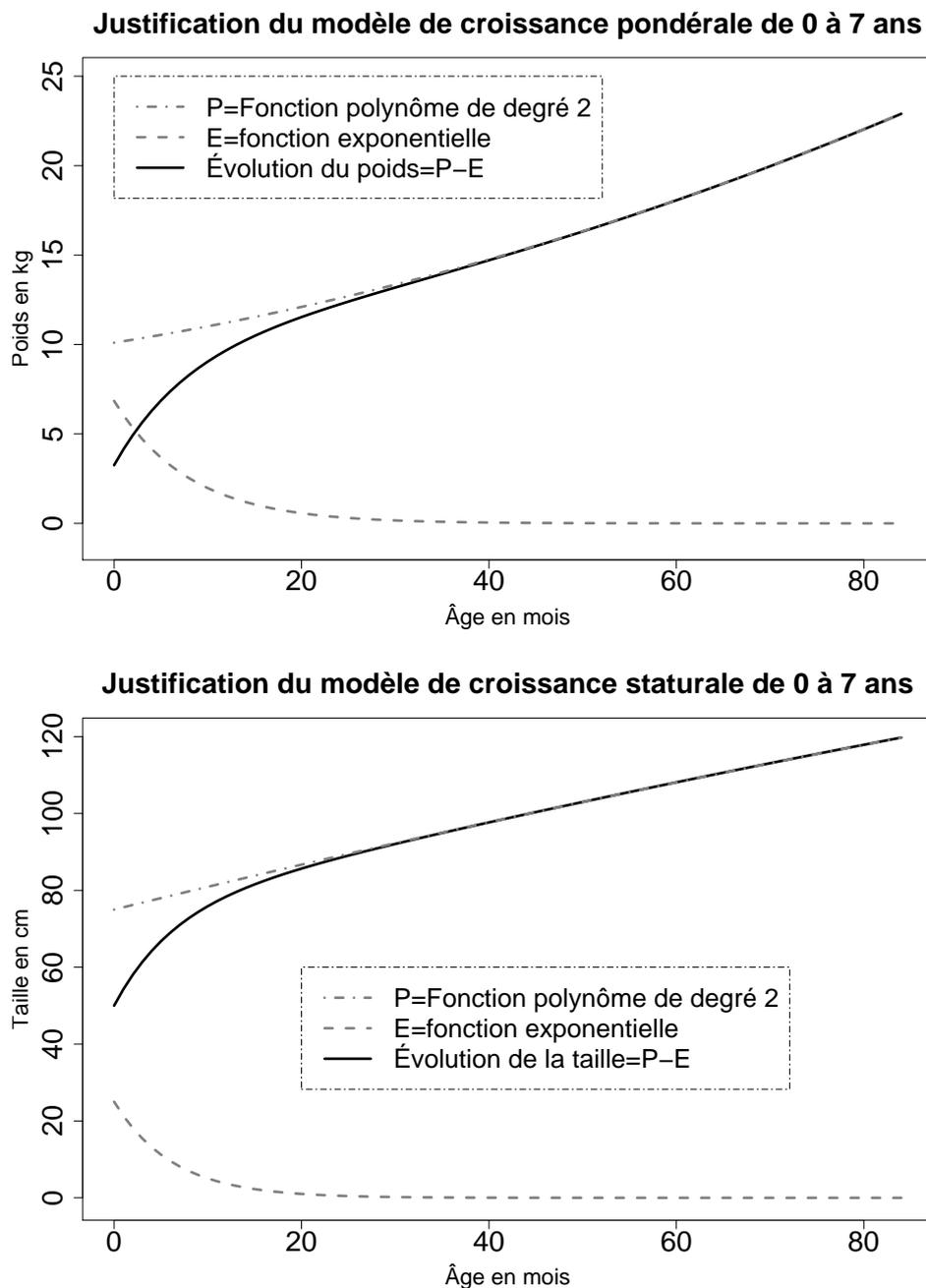


Figure 2.2: Illustration de la structure du modèle pour la croissance du poids (graphique supérieur) et de la taille (graphique inférieur). Le modèle est représenté par une courbe noire en trait plein, la partie exponentielle par une courbe grise en tirets et la partie polynomiale par une courbe grise en points-tirets.

d'un modèle mixte, à *prédire* les paramètres individuels pour en déduire leur équation propre.

Approche retenue

L'approche « population » a l'avantage d'être plus robuste à des données extrêmes et de permettre plus de souplesse sur le nombre de mesures nécessaire par individu. Cependant, les méthodes d'estimation actuellement implémentées dans les logiciels de traitement statistique ne sont pas optimales. De plus, le phénomène de « shrinkage », qui se traduit par une tendance à rapprocher les trajectoires individuelles de croissance vers la croissance moyenne, peut être vu comme une limite de ce type d'approche. Nous avons donc fait le choix d'une approche individuelle, et gardé l'autre comme perspectives (page 142).

2.2.5 Estimations des vitesses de croissance

Quel que soit le type de modèle ou d'approche, il est possible de calculer la dérivée première à partir des équations individuelles ; celle-ci représente la vitesse instantanée de croissance à l'âge considéré.

Fonction dérivée $\frac{df(x)}{dx}$

La dérivée première de l'équation d'évolution du poids ou de la taille par rapport à l'âge donne la courbe individuelle de la vitesse de croissance instantanée selon l'âge. L'évolution de cette vitesse sur les données du Dr Sempé figure page 29 (Figure 2.1). Elle est estimée sur nos données à partir de la dérivée de notre modèle (Équation 2.4 et exemples Figure 2.3).

$$v(x) = \frac{df(x)}{dx} = a_1 + 2.a_2.x - b_1.e^{(b_0+b_1.x)} \quad (2.4)$$

Intérêt de cette mesure

On peut voir le poids à un âge donné de la vie comme le reflet de l'accumulation de poids jusqu'à cet âge. Par exemple, le poids d'un enfant à l'âge de cinq ans est le poids accumulé au cours de sa vie intra-utérine, ainsi qu'au cours de ses cinq années de vie postnatale. On voit, dès lors, que cette valeur ne permet pas de déterminer à quelle période précise l'enfant a pris ce poids. Cet aspect dynamique de la prise de poids peut être analysé par l'utilisation des vitesses de croissance qui vont permettre d'estimer quelle est la croissance de l'enfant à telle ou telle période, indépendamment de ce qui a pu se réaliser par le passé.

Variance des vitesses de croissance intra-sujet

La variance de la vitesse de croissance, liée à l'erreur d'estimation du modèle par rapport aux données individuelles, se calcule par techniques de linéarisation du modèle¹, selon l'Équation 2.5.

$$\hat{\text{var}}(v(x)) = A'.\hat{\text{cov}}(\hat{\theta}).A \quad (2.5)$$

¹À un temps donné, en notant $\mathcal{J}_{v(\theta) \rightarrow \theta}|_{\theta=\theta_0}$ le vecteur des dérivées premières de v , on a $v(\theta) \approx v(\theta_0) + \mathcal{J}_{v(\theta) \rightarrow \theta}|_{\theta=\theta_0}(\theta - \theta_0)$, soit $v(\theta) \approx \mathcal{J}_{v(\theta) \rightarrow \theta}|_{\theta=\theta_0}.\theta + v(\theta_0) - \mathcal{J}_{v(\theta) \rightarrow \theta}|_{\theta=\theta_0}.\theta_0$, que l'on peut abréger en $v(\theta) \approx A.\theta + b$ pour faire apparaître la linéarisation

Avec la transposée de la matrice A :

$$A' = \begin{pmatrix} \frac{\partial f'(x)}{\partial a_0} & \frac{\partial f'(x)}{\partial a_1} & \frac{\partial f'(x)}{\partial a_2} & \frac{\partial f'(x)}{\partial b_0} & \frac{\partial f'(x)}{\partial b_1} \end{pmatrix}$$

En notant $\hat{\sigma}_i^2$ l'estimation de la variance du i^{e} paramètre d'un modèle individuel, et $\hat{\sigma}_{ij}$ la covariance entre deux paramètres, on obtient la matrice de variance-covariance des paramètres d'un modèle individuel :

$$\text{côv}(\hat{\theta}) = \begin{pmatrix} \hat{\sigma}_{a_0}^2 & \hat{\sigma}_{a_0 a_1} & \hat{\sigma}_{a_0 a_2} & \hat{\sigma}_{a_0 b_0} & \hat{\sigma}_{a_0 b_1} \\ \hat{\sigma}_{a_0 a_1} & \hat{\sigma}_{a_1}^2 & \hat{\sigma}_{a_1 a_2} & \hat{\sigma}_{a_1 b_0} & \hat{\sigma}_{a_1 b_1} \\ \hat{\sigma}_{a_0 a_2} & \hat{\sigma}_{a_1 a_2} & \hat{\sigma}_{a_2}^2 & \hat{\sigma}_{a_2 b_0} & \hat{\sigma}_{a_2 b_1} \\ \hat{\sigma}_{a_0 b_0} & \hat{\sigma}_{a_1 b_0} & \hat{\sigma}_{a_2 b_0} & \hat{\sigma}_{b_0}^2 & \hat{\sigma}_{b_0 b_1} \\ \hat{\sigma}_{a_0 b_1} & \hat{\sigma}_{a_1 b_1} & \hat{\sigma}_{a_2 b_1} & \hat{\sigma}_{b_0 b_1} & \hat{\sigma}_{b_1}^2 \end{pmatrix}$$

Cette variance intra-sujet liée à la qualité de l'estimation de la vitesse de croissance devrait théoriquement être prise en compte dans les analyses de corrélation faisant intervenir cette variable, mais cela demande une programmation particulière des logiciels. Celle-ci étant très inférieure à la variance inter-sujet, elle a été négligée.

2.2.6 Logiciels et méthodes d'estimation

La modélisation a été réalisée à l'aide de la procédure « Proc NLIN » du logiciel SAS[®] en raison du caractère non linéaire des modèles utilisés. Après avoir proposé les valeurs initiales des paramètres du modèle, le logiciel procède, individu par individu, à une adéquation optimale de la courbe aux données mesurées, par la méthode itérative de Gauss-Newton. On obtient ainsi la valeur

des paramètres et donc les équations individuelles de l'évolution de la croissance du poids ou de la taille en fonction de l'âge. Il est possible d'indiquer au logiciel comme valeurs initiales des intervalles pour chacun des paramètres avec des pas de recherche plus ou moins précis, ce qui tend à renforcer la robustesse de la méthode. Des contraintes dans l'estimation des paramètres ont également été imposées pour améliorer la convergence : $a_1 > 0$ (croissance), $a_0 > e^{b_0}$ (poids de naissance positif), $b_1 < 0$ (décélération de la croissance de la naissance à trois ans), et $a_2 > 0$ pour le modèle de croissance du poids, car la croissance du poids s'accélère à nouveau après huit ans, tandis que celle de la taille peut diminuer, augmenter ou rester constante selon les sujets.

Les graphiques de la Figure 2.3 illustrent l'évolution du poids et de la taille, ainsi que de leur vitesse de croissance respectives pour deux sujets de l'étude possédant une estimation de leur vitesse de croissance différente à l'âge de trois mois.

2.2.7 Intervalles d'âge d'étude

Malgré une modélisation réalisée de la naissance à douze ans, nous avons restreint l'étude de la vitesse de croissance à la période 0 – 5 ans qui est, avant la puberté, celle où l'on observe les plus fortes variations de croissance. En effet, il n'était pas raisonnable de corrélérer la vitesse de croissance à dix ans avec les paramètres à l'adolescence chez des enfants de 8 – 17 ans. De même, pour l'étude des corrélations avec les paramètres parentaux, nous n'avons pas étudié de relations avec les vitesses de croissance au-delà de sept ans, car nous

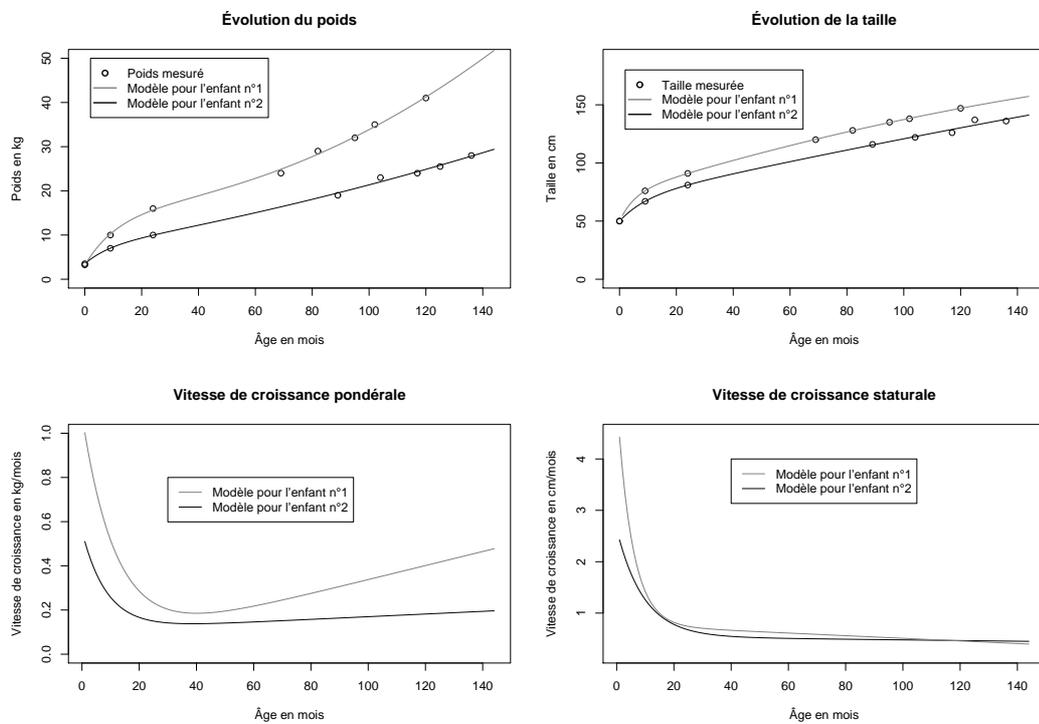


Figure 2.3: Évolution du poids, de la taille et des vitesses de croissance respectives pour deux sujets de l'étude possédant des vitesses de croissance pondérale distinctes à trois mois

n'avions pas de mesures longitudinales sur la puberté dont il aurait fallu tenir compte dans les analyses.

2.3 Mesures d'association

2.3.1 Comparaisons entre groupes

Les résultats descriptifs ont été présentés sous la forme moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives. Les variables de distribution log-normale étaient transformées et présentées sous la forme moyenne géométrique \times/\div écart-type géométrique de la population². Pour les variables quantitatives, les comparaisons (selon le sexe ou le statut de surpoids) ont été réalisées par un test de Student ou par un modèle linéaire multiple pour tenir compte des facteurs d'ajustement ; pour les variables qualitatives, ces comparaisons ont été réalisées par un test du χ^2 ou l'utilisation d'un modèle logistique pour tenir compte des ajustements.

2.3.2 Corrélations et prise en compte des ressemblances familiales

La présence de frères et sœurs dans notre échantillon rend les observations non indépendantes. Les corrélations familiales doivent être prises en compte

² $\bar{x} = \sqrt[n]{\prod x_i} = (\prod_{i=1}^n x_i)^{\frac{1}{n}} = e^{\frac{\sum_{i=1}^n \ln(x_i)}{n}}$ \Leftrightarrow exponentielle des moyennes et écarts-types des logarithmes

dans les analyses. Pour cela, nous avons introduit un effet aléatoire « famille » dans les modèles de régression linéaire.

Pour les coefficients de corrélation, nous avons repris le principe des corrélations partielles que nous rappelons ici. Pour calculer un coefficient de corrélation partielle entre X et Y après prise en compte d'une variable Z , cela revient à réaliser 1° la régression de X sur Z ($X = a + b.Z + e$) et 2° la régression de Y sur Z ($Y = a' + b'.Z + e'$); puis on estime le coefficient de corrélation entre e et e' . Suivant ce principe, mais avec l'utilisation de deux modèles de régression à effets mixtes au lieu de deux modèles de régression simple, nous avons calculé les coefficients de corrélation des résidus des modèles mixtes suivants, u représentant l'effet aléatoire « famille » :

$$\begin{aligned} X_{ij} &= Z_{ij}.\theta + u_j + e_{ij} \text{ avec } u_j \sim \mathcal{N}(0, \sigma_u^2) \text{ et } e_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_e^2) \\ Y_{ij} &= Z_{ij}.\theta' + u'_j + e'_{ij} \text{ avec } u'_j \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{u'}^2) \text{ et } e'_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{e'}^2) \end{aligned}$$

Ce qui permet d'obtenir des résidus « indépendants » de l'effet « famille ».

2.3.3 Autres variables d'ajustement

Les variables ont été préalablement ajustées par régression linéaire, de manière systématique sur le terme de naissance pour les paramètres de naissance et sur l'âge et le stade de Tanner pour les paramètres mesurés à l'entrée dans l'étude FLVS II, lorsque les sujets avaient entre 8 et 17 ans. Les mesures anthropométriques ont également été ajustées sur la taille lorsqu'elles en dépendaient : cela était le cas pour le poids, la masse grasse et la masse maigre, le tour de taille et la somme des plis, l'indice de masse maigre brachial. L'étude

des corrélations utilisant l'ajustement du tour de taille sur la taille ou directement le rapport tour de taille sur taille donnait approximativement les mêmes résultats ; l'ajustement permet d'être plus précis sur la prise en compte de la taille.

2.3.4 Associations avec les paramètres anthropométriques des parents

La contribution respective des paramètres anthropométriques des parents à la croissance des enfants (Chapitre 7) a été étudiée par analyse de régression multiple, les paramètres des deux parents étant inclus simultanément dans les modèles. Les relations étaient ajustées sur le sexe de l'enfant, sur la famille et sur l'âge de la mère³, excepté pour la taille qui ne varie pas avec le temps chez l'adulte. Pour évaluer la part de la variance expliquée par les caractéristiques des parents, nous avons calculé le R^2 , un paramètre de la régression linéaire qui évalue cette proportion.

2.4 Modèles à équations structurelles

Un modèle structural, ou modèle à équations structurelles, est une autre méthode d'analyse multivariée permettant la prise en compte d'associations entre de nombreuses variables et l'introduction de variables latentes. Pour décrire la méthodologie particulière de ces modèles, je me suis appuyé ici sur la quatrième édition du livre de John C. Loehlin qui traite des modèles à variables latentes

³Il existait une forte colinéarité entre l'âge du père et l'âge de la mère, d'où le choix de conserver arbitrairement l'âge de l'un des deux parents (en l'occurrence, celui de la mère) dans les modèles

(Loehlin, 2003). Je me suis approprié cette méthodologie qui est particulièrement adaptée pour décrire nos données en raison des nombreuses inter-relations entre des variables reflétant différentes périodes de la vie : naissance, croissance et adolescence (Figure 6.1, page 106).

2.4.1 Intérêt de ce type de modélisation

Couplée à une représentation graphique, cette méthodologie permet une synthèse de l'information pour des modèles faisant intervenir un grand nombre de variables. Nous verrons aussi que l'effet global d'une variable du modèle sur une autre peut être décomposé en un effet direct et des effets indirects ; ces derniers correspondent à l'effet de cette variable *via* une ou plusieurs variables intermédiaires.

On montrera, au paragraphe 2.4.4, qu'un modèle de régression multivarié peut s'écrire en terme d'équations dites « structurelles », et que la résolution aboutit au même résultat. En revanche, ces modèles sont plus généraux : il est possible d'imposer des contraintes d'indépendance entre des variables explicatives, ce qui permet de tester cette indépendance en étudiant le comportement du modèle sous contrainte. De plus, ces modèles permettent qu'une variable puisse être à la fois « variable à expliquer » pour une relation et « variable explicative » pour une autre. Enfin, et c'est un intérêt majeur, ils sont une extension de l'analyse factorielle : l'introduction de variables latentes y est possible. Ce type de variables, présentées à la section 2.4.5, peut être vu comme l'information commune à un ensemble de variables.

2.4.2 Définitions et interprétation

Avant de décrire la méthodologie, nous devons énoncer quelques conventions. Les « path diagrams⁴ » sont la représentation sous forme de diagrammes des relations (ou chemins) entre les différentes variables les composant. Un exemple de schéma est présenté Figure 2.4.

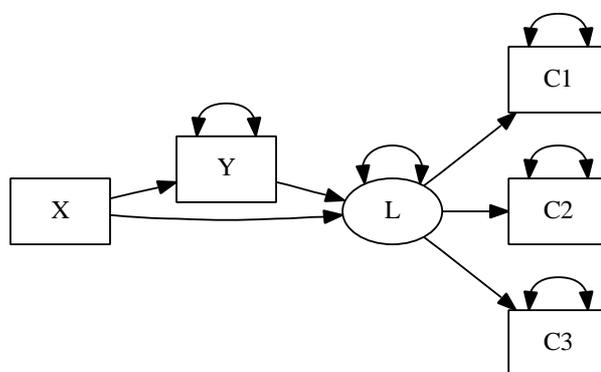


Figure 2.4: Schéma descriptif d'un modèle à équations structurelles. X et Y sont des variables mesurées (dites « manifestes »), L est une variable latente qui représente l'information partagée par les variables mesurées C1, C2 et C3.

Définitions

Nous avons choisi de travailler sur les variables centrées et réduites afin d'éviter les phénomènes d'échelle. Les variables du diagramme sont reliées par des flèches symbolisant leurs inter-relations. Une simple flèche droite matérialise une relation causale, dans le sens où une augmentation d'un écart-type de la variable au départ de la flèche entraîne une variation de l'écart-type de la variable à la tête de la flèche de la valeur du coefficient associé à cette flèche.

⁴Schémas de relations causales

Une double flèche courbe placée entre deux variables du modèle représente une corrélation entre elles, sans hypothèse sur le sens de la relation.

Les variables qui ne reçoivent aucune flèche sont qualifiées d'« exogènes » ou de « amont ». Les autres sont dénommées « endogènes » ou « aval ». La variabilité résiduelle, symbolisée par une double-flèche de la variable sur elle-même, ne porte que sur les variables endogènes, et représente la part de la variance qui n'est pas expliquée par les variables pointant sur elle ; elles seront parfois omises en vue d'alléger les représentations graphiques, mais figurent systématiquement, dans les calculs, sur l'ensemble des variables endogènes.

Enfin, l'hypothèse de la linéarité des relations entre les variables est requise.

Règles de Wright Le principe est le suivant : si la situation peut être présentée selon un schéma de relations causales, alors, l'effet brut d'une variable du diagramme sur une autre peut être exprimé comme la somme des chemins « valides » reliant ces deux points. La validité des chemins possibles est définie selon les règles de Wright :

- Absence de boucle
- Pas de chemin allant vers l'avant puis vers l'arrière
- Maximum une flèche courbe (double-flèche) par chemin

Celles-ci régissent le calcul des relations entre les variables d'un modèle à équations structurelles et l'écriture des équations.

La contribution d'un chemin à l'effet total d'une variable sur une autre est le produit des coefficients des chemins intermédiaires.

Interprétation

Il est prudent de signaler que, plus encore que pour les méthodes plus courantes en épidémiologie, les termes employés lors de l'utilisation de ces modèles peuvent prêter à sur-interprétation. La constitution d'un schéma causal entre les variables constitue la première étape de ces modèles, avec des hypothèses du type X_1 influence X_2 . Cependant, l'interprétation des résultats doit se limiter à une étude d'*associations* et non de *relations causales* : la relation qui existe entre ces deux variables X_1 et X_2 ne signifie pas plus que, toute chose égale par ailleurs, à une variation de X_1 est associée une variation de X_2 .

2.4.3 Conditions d'application

À partir d'études de simulation (Loehlin, 2003), il a été montré que les modèles se comportaient correctement lorsqu'il y avait au moins 100 à 200 sujets, que les variables suivaient des lois normales et, qu'en présence de variables latentes, le nombre de variables représentées par une variable latente était au moins trois. En outre, il faut s'assurer que le modèle soit identifiable : une condition nécessaire mais pas suffisante pour cela est que le nombre de paramètres à estimer ne dépasse pas le nombre total d'inter-relations entre les m variables observées. Celui-ci est égal à $\frac{m(m+1)}{2}$ en comptant les variances. En effet, ce nombre correspond au nombre d'éléments de la matrice de variances-covariances entre les variables, et c'est à partir de cette matrice que sont estimés les paramètres (Section 2.4.6).

2.4.4 Cas particulier de la régression linéaire multiple

Un modèle de régression linéaire multiple peut être vu comme un cas particulier des modèles structuraux, et on peut donc estimer les paramètres d'un tel modèle en appliquant leur méthode de résolution (Loehlin, 2003). S'il existe bien une correspondance entre les deux méthodes, leur principe de résolution diffère.

Soit trois variables V_1 , V_2 et V_3 observées sur un échantillon. Faisons l'hypothèse que V_3 peut être influencée à la fois par V_1 et par V_2 selon la représentation de la Figure 2.5.

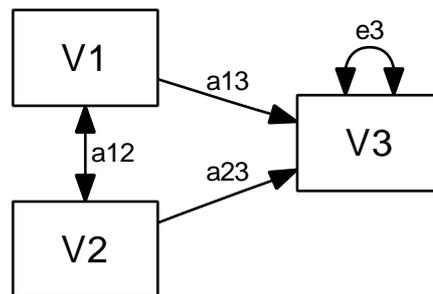


Figure 2.5: Représentation graphique d'une analyse de régression multiple à deux variables explicatives

Nous avons, pour comprendre l'écriture du modèle, simulé un jeu de trois variables centrées réduites suivant une loi multinormale d'espérances nulles et de structure de corrélation connue (Équation 2.6).

$$\text{Var} \begin{pmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & r_{12} & r_{13} \\ & 1 & r_{23} \\ & & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0,2 & 0,3 \\ & 1 & 0,1 \\ & & 1 \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

On voit que ce modèle s'apparente à un modèle de régression dans lequel V_3 serait expliquée simultanément par V_1 et V_2 selon le modèle de l'Équation 2.7. On précise que, dans cette équation, le paramètre a est nul puisque les variables sont centrées et réduites.

$$V_{3i} = a + b_1.V_{1i} + b_2.V_{2i} + e_i \quad (2.7)$$

On va donc, d'après les règles de Wright, établir les équations décrivant les relations entre variables à partir du schéma de relations postulé en Figure 2.5.

Pour notre modèle, on peut écrire les relations 2.8, où les r_{ij} sont les coefficients de corrélation entre les variables d'indices correspondant.

$$\begin{cases} r_{12} = a_{12} \\ r_{13} = a_{13} + a_{12} \times a_{23} \\ r_{23} = a_{23} + a_{12} \times a_{13} \end{cases} \quad (2.8)$$

Le système de trois équations à trois inconnues se résout ici de manière analytique et donne comme solution : $a_{12} = 0,20000$, $a_{13} = 0,29167$ et $a_{23} = 0,04167$. Ces résultats sont exactement ceux obtenus par l'analyse de régression multiple avec $a_{13} = b_1$ et $a_{23} = b_2$. On peut déterminer d'autres statistiques comme le pourcentage de variance de V_3 expliqué par V_1 et V_2 qui est donné par l'Équation 2.9. En effet, les composantes de la variance de V_3 sont la somme des chemins menant de V_3 à V_3 , passant par V_1 , V_2 ou par V_1 et V_2 à la fois, soit :

- Aller/Retour par $V_1 = a_{13} \times a_{13}$
- Aller/Retour par $V_2 = a_{23} \times a_{23}$

– Chemin passant par V_1 et V_2 dans un sens et dans l'autre = $2 \times a_{13}a_{12}a_{23}$

On obtient :

$$\begin{aligned}
 R^2 &= a_{13} \times a_{13} + a_{23} \times a_{23} + 2 \times a_{13}a_{12}a_{23} \\
 &= a_{13}(a_{13} + a_{12} \times a_{23}) + a_{23}(a_{23} + a_{12} \times a_{23}) \\
 &= a_{13} \times r_{13} + a_{23} \times r_{23} \\
 &= 0,29167 \times 0,3 + 0,04167 \times 0,2 = 0,09167
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

On peut alors déterminer la valeur de e_3^2 qui représente la variance résiduelle de V_3 , autrement dit la part de variabilité de V_3 qui n'est pas expliquée ni par V_1 , ni par V_2 (Équation 2.10).

$$e_3^2 = 1 - R^2 = 1 - (a_{12}^2 + a_{23}^2 + 2 \times a_{12}a_{13}a_{23}) \tag{2.10}$$

2.4.5 Utilisation de variables latentes

L'analyse factorielle⁵ est un autre cas particulier des modèles structuraux (Loehlin, 2003). L'utilisation de variables latentes — que l'on peut considérer comme les facteurs d'une analyse factorielle — est un atout essentiel de ces modèles.

Pour comprendre les calculs, nous avons simulé un jeu de quatre variables suivant une loi multinormale d'espérances nulles et de structure de corrélations connue. Les données sont présentées à la Figure 2.6 et à l'Équation 2.11.

⁵Parfois appelée « analyse en facteurs communs et spécifiques », mais le plus souvent analyse factorielle à la manière de « factorial analysis » en anglais

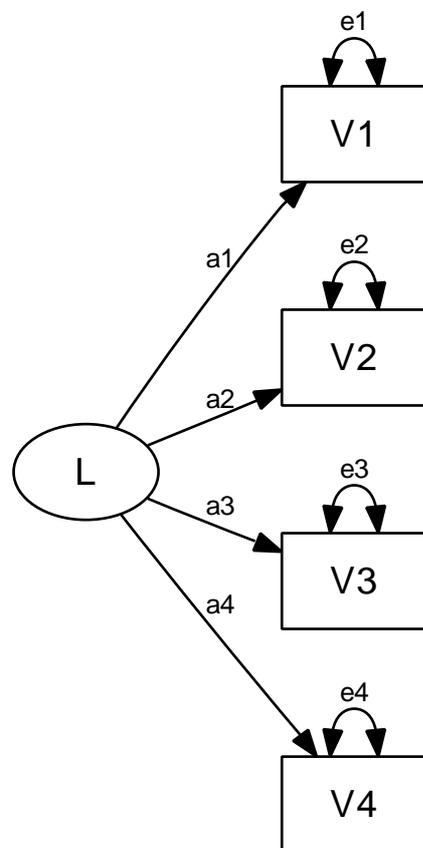


Figure 2.6: Représentation graphique d'une analyse factorielle à un facteur et quatre variables constitutives

$$\text{Var} \begin{pmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \\ V_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & r_{12} & r_{13} & r_{14} \\ & 1 & r_{23} & r_{24} \\ & & 1 & r_{34} \\ & & & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0,85 & 0,9 & 0,95 \\ & 1 & 0,92 & 0,8 \\ & & 1 & 0,88 \\ & & & 1 \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

Connaissant les coefficients de corrélation entre les variables, on peut en déduire une estimation des coefficients du modèle en appliquant les règles de Wright. En effet, d'après ces règles, on a :

$$\begin{cases} r_{12} = a_1 a_2 \\ r_{13} = a_1 a_3 \\ r_{23} = a_2 a_3 \end{cases}$$

d'où

$$\frac{r_{12}r_{13}}{r_{23}} = \frac{a_1 a_2 a_1 a_3}{a_2 a_3} = a_1^2$$

On en déduit :

$$a_1 = \sqrt{\frac{r_{12}r_{13}}{r_{23}}}$$

On voit que d'autres estimations du paramètre a_1 sont possibles :

$$a_1 = \sqrt{\frac{r_{12}r_{14}}{r_{24}}}$$

$$a_1 = \sqrt{\frac{r_{13}r_{14}}{r_{34}}}$$

L'estimation de a_1 — appelée parfois « contribution » ou « loading » — sera une combinaison de ces estimations. Faire la moyenne entre ces estimations est une possibilité, mais l'estimation faite par la somme des numérateurs divisée par la somme des dénominateurs est préférée, car elle permet de mieux prendre en compte des estimations individuelles extrêmes.

$$\hat{a}_1^2 = \frac{r_{12}r_{13} + r_{12}r_{14} + r_{13}r_{14}}{r_{23} + r_{24} + r_{34}}$$

Le pourcentage de variance des variables contribuant au facteur latent correspond au chemin de la variable à elle-même passant par le facteur latent (d'après les règles de Wright). Par exemple, il s'agit pour la variable V_1 de a_1^2 (Chemin $V_1 \rightarrow L$ dont la contribution est a_1 puis chemin $L \rightarrow V_1$ dont la contribution est à nouveau a_1). La variance résiduelle — parfois appelée « Uniqueness » car elle représente la part non commune — de chaque variable est donnée par le calcul $1 - a_i^2$.

2.4.6 Estimation des paramètres du modèle

Les exemples vus jusqu'à présent sont suffisamment simples pour que les calculs soient réalisés à la main. Le nombre d'équations à résoudre croît comme $\frac{m(m+1)}{2}$, m étant le nombre de variables manifestes du modèle, et les résolutions impliquent des sommes et des produits. Cela nécessite donc un traitement itératif, et un passage à l'écriture matricielle. Le but de l'optimisation va être de rendre la différence entre la matrice de corrélation observée et la matrice de corrélation calculée à partir du modèle postulé aussi faible que possible. L'équation 2.12 présente une manière de calculer cette matrice.

$$C = M(I - A)^{-1}S(I - A)^{-1'}M' \quad (2.12)$$

- A : la matrice des chemins
- S : la matrice des corrélations observées et les variances résiduelles
- M : la matrice de sélection des variables manifestes

Si la loi suivie est une loi normale multivariée, le critère d'adéquation s'écrit :

$$F = \frac{1}{2}\text{tr}[(S - C)V]^2 \quad (2.13)$$

Avec V une matrice de pondération différente selon la méthode d'estimation utilisée :

- $V = I$: méthode des moindres carrés ordinaires : l'équation se réduit à minimiser la somme des carrés des différences de chaque coefficient du modèle
- $V = S^{-1}$: méthode des moindres carrés généralisés
- $V = C^{-1}$: méthode du maximum de vraisemblance, le critère suivant est parfois utilisé :

$$\text{tr}(SC^{-1}) - m - \ln |C| - \ln |S|$$

Il n'est pas complètement identique, mais les paramètres qui minimisent l'un sont les mêmes que ceux qui minimisent l'autre. Cette méthode a été utilisée pour estimer les paramètres de nos modèles.

2.4.7 Critères d'adéquation

De nombreux indices permettent de vérifier l'adéquation du modèle aux données. Nous ne les détaillerons pas tous ici, mais présenterons les plus utilisés, les plus préconisés (Loehlin, 2003).

χ^2 d'adéquation

Sous H_0 , les conditions de normalité étant respectées et l'échantillon de taille N suffisamment large, le paramètre $(N - 1) \cdot F_{min}$ suit une loi du χ^2 à $\frac{m(m+1)}{2} - p$ degrés de liberté⁶, avec F_{min} la valeur du critère d'adéquation au point optimum. Le principal avantage de ce critère est qu'il permet de réaliser des tests de modèles emboîtés. Il est en revanche sensible à la taille de l'échantillon, avec un non rejet systématique de H_0 pour des échantillons très faibles.

RMSEA

Le RMSEA⁷ (Équation 2.14) est un critère d'adéquation de plus en plus largement utilisé pour ses nombreux avantages. Il est relativement insensible à la taille de l'échantillon, il tient compte implicitement du nombre de paramètres estimés, il ne nécessite pas de modèle initial de comparaison et possède un intervalle de confiance, calculé à partir de la distribution du χ^2 .

$$\text{RMSEA} = \sqrt{\frac{d}{ddl}} \quad \text{avec} \quad d = \frac{\chi^2 - ddl}{N - 1} \quad (2.14)$$

⁶Différence entre le nombre total d'inter-relations et le nombre de paramètres à estimer

⁷Root Mean Square Error of Approximation

Le RMSEA est d'autant plus faible que le nombre de paramètres à estimer est faible ou que le nombre de degrés de liberté augmente ce qui en fait un paramètre sensible à la parcimonie. Les valeurs seuils généralement proposées figurent dans le Tableau 2.1.

Tableau 2.1: Valeurs indicatives pour l'interprétation du RMSEA comme indicateur d'adéquation

$RMSEA \leq 0,05$	\Rightarrow	Bon ajustement
$0,05 < RMSEA \leq 0,08$	\Rightarrow	Ajustement raisonnable
$RMSEA \geq 0,1$	\Rightarrow	Mauvais ajustement

L'intervalle de confiance du RMSEA peut être utilisé pour tester l'adéquation, avec l'hypothèse nulle testée H_0 : « Mauvais ajustement ». On rejette H_0 si la limite supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à 0,10 et on conclut alors que l'ajustement est correct pour la modélisation des données. L'hypothèse H_0 peut également être basée sur la valeur 0,05 du RMSEA, comme c'est le cas dans SAS[®], et l'interprétation est donc inverse : rejet de H_0 lorsque l'ajustement n'est pas assez correct.

S-C

Il ne faut pas omettre de regarder la structure de la matrice correspondant à la différence entre les corrélations observées et les corrélations calculées à partir du modèle. Cette inspection permet de détecter où sont les défauts d'ajustement, afin de les pallier, le cas échéant.

NFI et GFI : Normed Fit Index et Goodness-of-Fit Index

Ce sont des indices également très utilisés pour évaluer l'adéquation du modèle aux données. Ils peuvent servir à comparer des modèles qui ne seraient

pas emboîtés. Ils sont compris entre 0 et 1 et une valeur proche de l'unité indique un bon ajustement.

Leur principe repose sur la comparaison du modèle analysé — de critère d'adéquation F_k — à un modèle « irréaliste » : un modèle où toutes les corrélations seraient nulles — de critère d'adéquation F_b — pour le NFI ; une absence de modélisation — critère d'adéquation F_s — pour le GFI.

$$\text{NFI} = 1 - \frac{F_k}{F_b} \quad (2.15)$$

$$\text{GFI} = 1 - \frac{F_k}{F_s} \quad (2.16)$$

Si l'adéquation est excellente, F_k est très inférieur à F_b (respectivement F_s) et l'indice est donc proche de 1. Les F peuvent être remplacés par les χ^2 , car ils sont identiques au facteur $(N - 1)$ près. Une valeur supérieure à 0,90 — ou mieux 0,95 — est généralement considérée comme un indicateur de bon ajustement.

Ces indices ont leurs équivalents tenant compte de la parcimonie du modèle (PNFI pour « Parsimonious NFI » et AGFI pour « Adjusted GFI »).

2.4.8 Démarche pour la constitution d'un schéma « causal »

Les modèles à équations structurelles ont été utilisés pour analyser les relations entre paramètres de naissance et de croissance et certains facteurs de risque cardiométabolique (Chapitre 6, page 103). La constitution du schéma causal initial est détaillée dans les paragraphes qui suivent.

Analyse en composantes principales et analyse factorielle pour définir le choix des variables latentes

Avec près de 10 variables représentatives de la masse grasse et autant d'un métabolisme prédisposant aux maladies cardiovasculaires, il était raisonnable, pour analyser les relations avec, à la fois les paramètres de naissance et de croissance, de résumer l'information partagée entre les variables de ces deux entités.

Dans un premier temps, nous avons étudié graphiquement, par Analyses en Composantes Principales (ACP), les corrélations entre l'ensemble des paramètres, 1° anthropométriques et 2° cardiométaboliques. Dans un second temps, de manière plus analytique, nous avons mis en évidence, par analyse factorielle, plusieurs facteurs pouvant être utilisés dans les modèles à équations structurales.

Paramètres anthropométriques

ACP L'analyse en composantes principales incluant l'ensemble des paramètres anthropométriques (Figure 2.7) a permis de mettre en évidence un premier axe « anthropométrie générale », et un second axe, indépendant par construction du premier, opposant « masse grasse » et « masse maigre ». Les graphiques pour les filles et les garçons étaient totalement superposables (Figure D.1 en annexe page 232), c'est pourquoi nous avons regroupé les deux populations. Ces deux premiers axes expliquaient respectivement 64% et 16% de la variance, soit 80% au total. Les paramètres avaient préalablement été ajustés sur l'âge et le stade de Tanner.

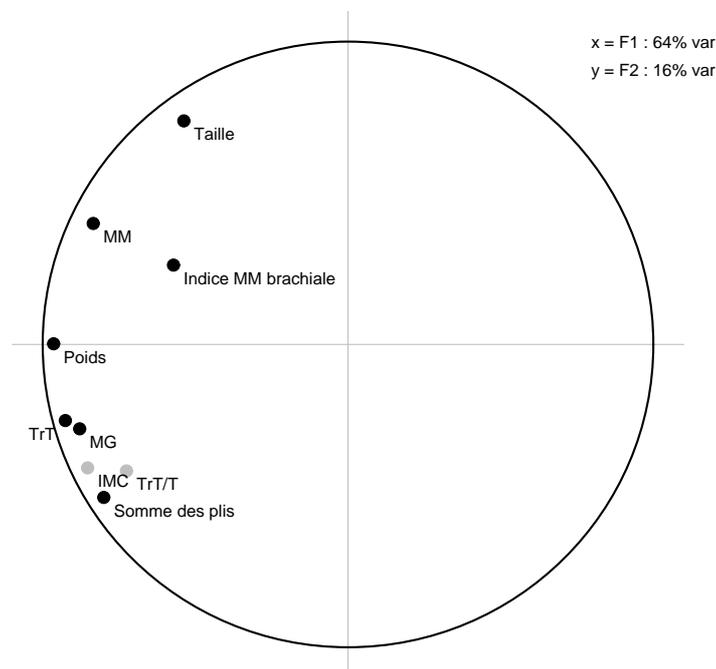


Figure 2.7: Analyse en Composantes Principales des variables anthropométriques chez l'ensemble des sujets (N=506). Le 1^{er} axe x est la première composante principale, celle qui rend maximum la variance entre les sujets; le 2nd axe y est la deuxième composante principale, celle qui rend maximum la variance des points projeté sur un plan perpendiculaire au premier axe. Les variables figurant en noir participent à l'analyse. Les variables en gris, calculées à partir des premières, sont uniquement illustratives. MM=Masse maigre, MG=Masse grasse, TrT=Tour de taille, TrT/T=Tour de taille sur taille

Tableau 2.2: Participation des variables anthropométriques à deux facteurs de l'analyse factorielle chez tous les sujets (N=506) ; les valeurs représentent les coefficients de corrélation respectifs des variables avec chacun des deux facteurs.

Variable	1 ^{er} facteur	2 nd facteur
Taille	–	0,997
IMC	0,974	–
Masse grasse	0,833	0,302
Masse maigre	0,539	0,684
Tour de taille	0,913	0,239
Somme des plis	0,863	0,118
Indice masse maigre brachial	0,408	0,277

Analyse factorielle L'analyse factorielle à deux facteurs avec rotation « varimax » (Tableau 2.2) a permis d'opposer les paramètres du deuxième axe de l'ACP en un facteur latent « masse grasse », et un facteur latent « masse maigre » ou plus probablement « taille ». Notre objectif étant de créer une variable « masse grasse » comme facteur d'ajustement, nous avons gardé les variables qui partageaient l'unidimensionalité « masse grasse » (IMC, tour de taille, somme des plis, masse grasse mesurée par impédancemétrie), pour en faire un facteur latent d'ajustement dans nos modèles à équations structurelles.

Variables cardiométaboliques

ACP L'ACP réalisée sur les variables biologiques (Figure 2.8) était plus difficilement interprétable que celle sur les variables anthropométriques. D'une part, les deux premiers axes expliquaient relativement peu la variabilité totale (de l'ordre de 47%) ; d'autre part, les résultats étaient moins comparables entre sexes (Figures D.2 en annexe page 234). On distingue toutefois un premier axe général « Risque cardiométabolique », allant du cholestérol HDL « protecteur » aux pressions artérielles et insuline. Le deuxième axe permet de distinguer les

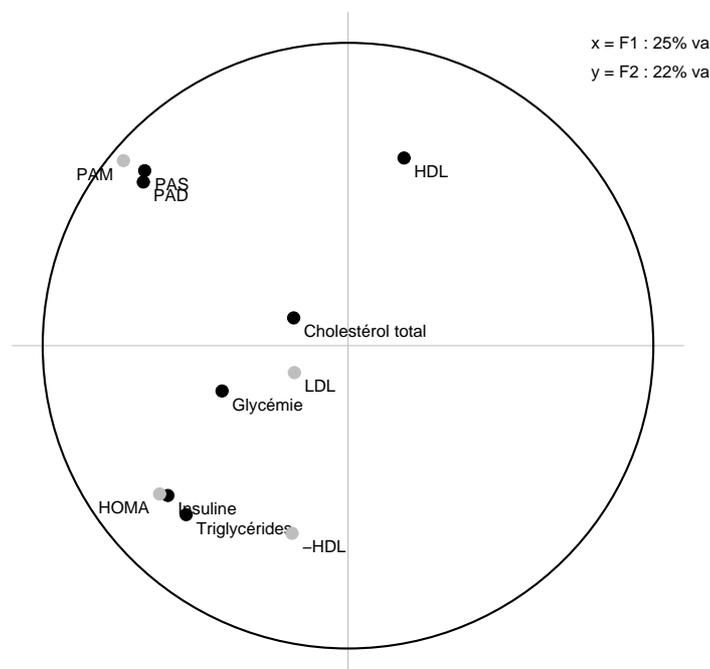


Figure 2.8: Analyse en Composantes Principales des variables clinicobiologiques chez tous les sujets (N=483). Le 1^{er} axe x est la première composante principale, celle qui rend maximum la variance entre les sujets; le 2nd axe y est la deuxième composante principale, celle qui rend maximum la variance des points projeté sur un plan perpendiculaire au premier axe. Les variables figurant en noir participent à l'analyse. Les variables en gris sont uniquement illustratives. Homeostasis Model Assessement $HOMA = \text{glycémie à jeûn (mmol/L)} \times \text{Insuline à jeûn } (\mu\text{mol/L}) / 22,5$: indice d'insulinorésistance couramment utilisé, mais qui, dans notre population comme généralement chez l'enfant en population générale, est colinéaire à l'insuline et relativement peu corrélé à la glycémie.

pressions artérielles des paramètres biologiques. Tous les paramètres étaient préalablement ajustés sur l'âge, le stade de Tanner et la taille.

Analyse factorielle L'analyse factorielle nous a permis de séparer, parmi les variables cardiométaboliques, d'une part les variables de pression artérielle et d'autre part les paramètres cardiométaboliques liés au métabolisme lipidique

(insuline, triglycérides, cholestérols HDL et LDL). Enfin, la glycémie partageait peu l'unidimensionalité de ce facteur, en constituant un troisième, associé à l'insuline et faiblement aux triglycérides (Tableau 2.3). L'analyse stratifiée sur le sexe figure en annexes D.2, page 233.

Tableau 2.3: Participation des variables biologiques à trois facteurs de l'analyse factorielle chez tous les sujets (N=483) ; les valeurs représentent les coefficients de corrélation respectifs des variables avec chacun des trois facteurs.

Variable	1 ^{er} facteur	2 ^e facteur	3 ^e facteur
PAS	0,994	–	–
PAD	0,642	–	–
Insuline	–	0,343	0,340
Glycémie	–	–	0,993
Triglycérides	–	0,898	0,157
LDL	–	0,312	–
-HDL	–	0,376	–

À l'issue de ces analyses, nous avons décidé de résumer l'information par trois composantes du risque cardiométabolique :

- la Pression Artérielle Moyenne (PAM)⁸,
- la glycémie,
- le métabolisme lipidique en tant que variable latente représentée par les variables triglycérides, cholestérol LDL, insuline et opposée du cholestérol HDL.

Hypothèses a priori

Une fois ces trois entités mises en évidence, nous avons posé un schéma général d'analyse. Celui-ci reposait sur trois grands principes :

$$^8PAM = \frac{1}{3}PAS + \frac{2}{3}PAD$$

- Nous avons trois grandes périodes de la vie pour lesquelles nous avons des données : la naissance, l'enfance et l'adolescence. Nous avons donc fait l'hypothèse que les relations ne pouvaient aller que dans un sens chronologique : les paramètres de naissance pouvaient influencer sur les paramètres de croissance et d'adolescence, et les paramètres de croissance sur les paramètres d'adolescence.
- L'âge, la taille et le stade de Tanner ont été considérés comme des paramètres d'ajustement des variables mesurées à l'adolescence. De la même manière, l'index pondéral à la naissance était ajusté sur l'âge gestationnel ; les enfants prématurés — nés avant la 37^e semaine de gestation — ont été exclus de cette analyse.
- Enfin, nous avons fait l'hypothèse que le facteur latent « Masse grasse » pouvait influencer les trois variables résumant le risque cardiométabolique et non l'inverse.

Analyses statistiques

L'établissement d'un schéma final est obtenu suite à des tests réalisés sur les coefficients des effets directs : la présence d'un effet direct qui serait nul est 1° inutile au modèle et 2° pèse sur sa parcimonie. Nous avons augmenté le seuil de signification des tests, afin de ne pas conclure trop souvent à tort à un non rejet de H_0 ; c'est la raison pour laquelle nous avons opté pour un risque α à 0,20.

Les tests ont été réalisés par comparaison de modèles emboîtés, par la différence de leur χ^2 , le degré de liberté étant obtenu par la différence de leur degré de liberté. Lorsque l'on teste un effet direct, les modèles ne diffèrent que

par l'introduction ou l'absence du chemin direct à tester, le degré de liberté du test est donc égal à un.

Les effets totaux, qui font intervenir une somme d'effets directs et indirects, contiennent dans leur calcul à la fois des sommes et des produits de coefficients. Il n'existe pas de test direct, ni de calcul exact de leur variance. Nous avons eu recours au « bootstrap » pour obtenir une évaluation de la précision de ces effets (Efron et al., 1994). Il s'agit d'une technique de ré-échantillonnage, dont on décrit brièvement le principe général ici. On souhaite obtenir la distribution d'un paramètre estimé (par exemple un effet total), dans une population de taille N ; on va pour cela :

1. réaliser un échantillon par N tirages indépendants de sujets dans la population initiale ;
2. calculer la valeur du paramètre qui nous intéresse ;
3. réaliser cette opération un grand nombre de fois ($r=1000$).

De la distribution des paramètres obtenue empiriquement, on déduit l'intervalle de confiance à 95 % du paramètre (méthode des percentiles).

L'obtention de la distribution du paramètre — et par conséquent de son intervalle de confiance — est possible si le paramètre a pu être estimé à chaque itération. Si ce n'était pas le cas, nous avons pris le parti de ne pas donner d'intervalle de confiance.

2.4.9 Conclusion

Les modèles à équations structurelles, qui ont été historiquement très développés dans les domaines de la psychologie, sont encore relativement peu utilisés

dans les autres domaines. Ils présentent cependant des avantages dans certaines conditions. C'est le cas, nous le verrons, pour nos analyses où la constitution de variables latentes permet de synthétiser l'information, et où l'enchaînement chronologique au cours de la vie permet d'établir plus raisonnablement des hypothèses sur le sens des relations. Cela ne signifie pas pour autant l'existence d'une causalité : la présence d'un tiers facteur, lié à X et Y — et non mesuré — qui pourrait expliquer la relation entre ces deux variables, n'est pas exclue. Les résultats des analyses de ces modèles figurent au Chapitre 6.

2.5 Logiciels utilisés

Le logiciel SAS[®] version 9.1 a été utilisé pour les analyses comme pour la modélisation. Les tests ont été réalisés de manière bilatérale ($\alpha=5\%$).

Les analyses par modèles à équations structurelles, qui font intervenir des algorithmes complexes et différents selon les logiciels, ont été reproduites dans le logiciel R⁹. La procédure CALIS a été utilisée dans SAS[®] et la librairie SEM dans R. L'Analyse en Composantes Principales a été réalisée à l'aide de la librairie PSY.

Le « bootstrap » a été réalisé dans le logiciel R par l'utilisation de la librairie BOOT.

⁹<http://cran.r-project.org>

Chapitre 3

Caractéristiques descriptives de la population

3.1 Comparaison de la population à la population cible

Les analyses présentées dans cette thèse reposent sur la population des enfants de l'étude Fleurbaix Laventie Ville Santé II (FLVS II) âgés de 8 à 17 ans. Par facilité d'écriture, nous utiliserons souvent le terme « adolescents » pour désigner les enfants à l'inclusion dans FLVS II, bien qu'ils aient en réalité de 8 à 17 ans.

Les enfants possédant les caractéristiques anthropométriques à l'adolescence L'IMC n'était manquant que pour sept enfants de l'étude. Il n'était pas informatif d'analyser les différences de caractéristiques de cette population par rapport au reste de la population.

Tableau 3.1: Comparaison des populations selon les catégories de variables manquantes (paramètres biologiques, de naissance et de croissance) pour quelques caractéristiques clefs de l'adolescence (Ajustement sur le sexe et sur l'âge lorsque lui-même différait au risque α de 10 %)

	Manquants	Âge	Taille	IMC	Cholestérol ^a	Insuline
Biologie	oui (n=31)	12,7 ± 2,7				
	non	13,5 ± 2,5				
	test ^b	(p=0,06)	ns	ns	–	–
Naissance	oui (n=70)	14,0 ± 2,4			4,22 ×/÷ 1,19	
	non	13,4 ± 2,6			4,02 ×/÷ 1,17	
	test	(p=0,07)	ns	ns	(p=0,03)	ns
Croissance	oui (n=100)	13,6 ± 3,2				
	non	13,4 ± 2,0				
	test	(p=0,24)	ns	ns	ns	ns

^aCholestérol total

^bsignification au risque α de 10 %

Les enfants possédant les caractéristiques biologiques à l'adolescence Les variables biologiques étaient manquantes pour 12 garçons et 19 filles de l'étude (Tableau 3.1). Ces enfants étaient un peu plus jeunes que le reste de l'échantillon (12,7 ± 2,7 *versus* 13,5 ± 2,5 ; p=0,06). En revanche, après prise en compte de cette différence d'âge, leur IMC n'était pas significativement différent.

Les enfants possédant les caractéristiques au cours de la petite enfance Les enfants pour lesquels il manquait un paramètre de naissance parmi le poids, la taille et l'âge gestationnel étaient un peu plus âgés à l'adolescence (14,0 ± 2,6 *versus* 13,4 ± 2,4 ; p=0,07). Après ajustement sur l'âge et le stade de Tanner, les paramètres anthropométriques n'étaient pas significativement différents, mais le cholestérol total restait plus élevé (4,22 ×/÷ 1,19 *versus* 4,02 ×/÷ 1,17, p=0,03)

Les enfants ayant suffisamment de mesures pour que leur croissance soit modélisée n'étaient pas significativement différents des autres enfants de la population d'étude pour les caractéristiques anthropométriques et biologiques étudiées.

3.2 Caractéristiques à l'adolescence

Les variables anthropométriques à l'examen d'entrée dans FLVS II sont présentées séparément chez les filles et les garçons dans le Tableau 3.2. La comparaison entre filles et garçons montre des différences attendues. Les enfants étudiés avaient en moyenne 13,5 ans. Les filles étaient un peu plus avancées en puberté que les garçons (20 % avaient atteint le stade de Tanner 5 contre 14 % chez les garçons). Le tour de taille était plus important chez les garçons, mais ni le tour de taille rapporté à la taille, ni l'IMC n'étaient significativement différents selon le sexe. Environ 11 % des enfants étaient en surpoids ou obèses selon les références internationales de l'IOTF (Cole et al., 2000).

Le taux de triglycérides était plus élevé chez les filles ($0,73 \times / \div 1,46$ mmol/L *versus* $0,66 \times / \div 1,50$; $p=0,005$), comme l'était la concentration en cholestérol LDL et total. Le cholestérol HDL n'était pas significativement différent entre filles et garçons. La glycémie était un peu plus importante chez les garçons ($4,77 \times / \div 1,09$ *versus* $4,65 \times / \div 1,09$; $p=0,001$), mais l'insulinémie plus faible. La PAS était significativement supérieure chez les garçons, mais pas la PAD.

Tableau 3.2: Caractéristiques générales des enfants de 8 – 17 ans à l'entrée dans l'étude FLVS II en 1999 ; comparaisons brutes entre filles et garçons.

Variable	Mq ^{ants} (g/f) ^a	Garçons	Filles	p
Caractéristiques générales				
Sexe	0/0	257	255	0,93
Âge (années)	1/0	13,52 ± 2,5	13,45 ± 2,6	0,74
Stade de Tanner 1		54 (21%)	47 (19%)	
Stade de Tanner 2		50 (20%)	33 (13%)	
Stade de Tanner 3	2/4	47 (18%)	50 (20%)	0,14
Stade de Tanner 4		69 (27%)	70 (28%)	
Stade de Tanner 5		35 (14%)	51 (20%)	
Caractéristiques anthropométriques				
Poids (kg)	2/4	48,6 ± 14,7	46,9 ± 12,7	0,18
Taille (cm)	3/4	160 ± 15	156 ± 13	0,0003
IMC (kg/m ²)	3/4	18,5 ± 3,2	19,0 ± 3,3	0,06
Tour de taille (cm)	3/4	67,4 ± 8,8	65,1 ± 7,8	0,002
Somme des plis cutanés (mm)	3/8	32,8 ×/÷ 1,60	45,4 ×/÷ 1,56	<0,0001
Masse grasse (kg)	4/4	5,62 ×/÷ 1,86	9,77 ×/÷ 1,96	<0,0001
Masse maigre (kg)	4/4	41,8 ± 11,8	35,4 ± 7,1	<0,0001
Pourcentage de masse grasse	4/4	13,4 ± 6,4	23,3 ± 8,2	<0,0001
Surpoids (IOTF)	3/4	24 (9,4%)	31 (12,3%)	0,30
Caractéristiques cardiométaboliques				
Cholestérol total (mmol/L)	12/19	4,05 ×/÷ 1,18	4,27 ×/÷ 1,20	0,0007
Cholestérol HDL (mmol/L)	12/19	1,55 ± 0,34	1,55 ± 0,32	0,94
Cholestérol LDL (mmol/L)	12/19	2,16 ×/÷ 1,31	2,35 ×/÷ 1,32	0,0009
Triglycérides (mmol/L)	12/19	0,66 ×/÷ 1,50	0,73 ×/÷ 1,46	0,005
Glycémie à jeun (mmol/L)	10/19	4,77 ×/÷ 1,09	4,65 ± 1,09	0,0009
Insulinémie (pmol/L)	12/20	32,5 ×/÷ 1,80	38,6 ×/÷ 1,80	0,001
γ-GT ^b (UI/L)	12/21	9,67 ×/÷ 1,29	8,24 ×/÷ 1,31	<0,0001
PAS	3/4	110 ± 12	105 ± 11	<0,0001
PAD	3/4	61,5 ± 8,5	62,0 ± 8,6	0,58

^aNombre de manquants (garçons / filles)^bγ-glutamyltransférase

3.3 Caractéristiques dans la petite enfance

Les paramètres à la naissance, à neuf mois et deux ans sont présentés dans le Tableau 3.3. Le terme, disponible pour 453 sujets (88%), n'était pas significativement différent entre filles et garçons et en moyenne égal à 38,8 semaines. La comparaison entre filles et garçons montrait à nouveau des différences attendues, le poids de naissance n'était cependant pas significativement supérieur chez les garçons.

3.4 Vitesses de croissance estimées

Le Tableau 3.3 présente également les moyennes des vitesses instantanées de croissance staturale et pondérale obtenues à l'aide de notre modèle. Le choix des âges pour l'étude de la vitesse de croissance a été fait de manière à avoir une idée des vitesses de croissance de la naissance à la puberté (Figure 2.1). Les âges considérés étaient plus rapprochés les premiers mois, car la croissance évolue plus rapidement (vitesses de trois mois à deux ans). La vitesse de croissance relativement constante de deux à huit ans s'accélère ensuite pour le poids au moment de la puberté. Pour la taille, la vitesse de croissance reste en moyenne relativement constante même après huit ans, ayant même plutôt tendance à décroître. On remarque que les garçons prenaient plus de poids et grandissaient significativement plus rapidement que les filles au troisième mois. En effet, ils prenaient en moyenne 0,70 kg/mois et les filles 0,65 kg/mois ($p=0,0003$), et grandissaient de 2,67 cm/mois et les filles de 2,56 cm/mois ($p=0,01$). À six mois, cette différence se réduisait, et devenait non significative

Tableau 3.3: Caractéristiques des enfants (257 garçons et 255 filles) pendant leur enfance ; comparaisons entre filles et garçons non ajustées.

Variable	Mq ^{ants} (g/f) ^a	Garçons	Filles	p
Données de naissance				
Âge gestationnel (semaines)	39/20	38,7 ± 2,0	38,9 ± 1,6	0,18
Poids de naissance (kg)	32/12	3,33 ± 0,56	3,31 ± 0,47	0,58
Taille de naissance (cm)	35/17	50,2 ± 2,1	49,7 ± 1,9	0,003
IMC de naissance (kg/m ²)	38/17	13,2 ± 1,4	13,4 ± 1,3	0,26
IP de naissance (kg/m ³)	38/17	26,3 ± 2,7	27,0 ± 2,6	0,01
La petite enfance : données transversales				
Poids à 9 mois (kg)	42/29	8,91 ± 1,0	8,51 ± 1,0	<0,0001
Taille à 9 mois (kg)	48/45	71,9 ± 2,8	70,7 ± 3,0	<0,0001
IMC à 9 mois (kg)	52/46	17,2 ± 1,6	17,0 ± 1,7	0,21
Poids à 2 ans (kg)	47/35	12,5 ± 1,6	12,1 ± 1,6	0,002
Taille à 2 ans (kg)	52/44	87,3 ± 3,5	86,0 ± 3,6	0,0002
IMC à 2 ans (kg)	55/46	16,4 ± 1,7	16,3 ± 1,7	0,68
La petite enfance : vitesses de croissance				
Pondérale (kg/mois)				
N	95/89	162	166	
3 mois		0,70 ± 0,13	0,65 ± 0,12	0,0003
6 mois		0,48 ± 0,11	0,46 ± 0,09	0,10
1 an		0,29 ± 0,08	0,28 ± 0,07	0,55
2 ans		0,18 ± 0,05	0,18 ± 0,05	0,40
3 ans		0,16 ± 0,04	0,16 ± 0,05	0,49
5 ans		0,19 ± 0,05	0,19 ± 0,05	0,54
7 ans		0,22 ± 0,06	0,23 ± 0,06	0,53
10 ans		0,27 ± 0,10	0,30 ± 0,10	0,04
Staturale (cm/mois)				
N	96/100	161	155	
3 mois		2,67 ± 0,38	2,56 ± 0,36	0,01
6 mois		1,91 ± 0,27	1,87 ± 0,27	0,18
1 an		1,21 ± 0,21	1,21 ± 0,21	0,81
2 ans		0,78 ± 0,11	0,77 ± 0,11	0,63
3 ans		0,65 ± 0,08	0,64 ± 0,09	0,43
5 ans		0,55 ± 0,06	0,56 ± 0,08	0,39
7 ans		0,50 ± 0,08	0,52 ± 0,10	0,02
10 ans		0,42 ± 0,16	0,48 ± 0,20	0,005

^aNombre de manquants (garçons / filles)

les mois suivants pour la taille et le poids. À dix ans, la différence s'inversait, les filles grandissant et grossissant alors significativement plus rapidement que les garçons, probablement par un effet de puberté plus précoce.

Estimation des paramètres du modèle Les paramètres moyens du modèle sont donnés à titre d'information (Tableau 3.4). Le modèle étant non linéaire en paramètres, la courbe moyenne n'est pas la courbe constituée par la moyenne de ces coefficients.

Tableau 3.4: Moyenne des coefficients du modèle de croissance pour la modélisation du poids et de la taille

Modèle : $y = a_0 + a_1.x + a_2.x^2 - b_0 \times \exp(b_1.x)$		
Poids		
	Garçons (n=162)	Filles (n=166)
a_0	$10,8 \pm 3,3$	$10,7 \pm 3,7$
a_1	$0,0874 \pm 0,070$	$0,0703 \pm 0,076$
a_2	$(0,775 \pm 0,60).10^{-3}$	$(0,942 \pm 0,60).10^{-3}$
b_0	$7,53 \pm 3,2$	$7,47 \pm 3,5$
b_1	$-0,172 \pm 0,12$	$-0,150 \pm 0,10$
Taille		
	Garçons (n=161)	Filles (n=155)
a_0	$75,5 \pm 11,4$	$75,2 \pm 11,6$
a_1	$0,643 \pm 0,24$	$0,597 \pm 0,27$
a_2	$(-0,921 \pm 1,5).10^{-3}$	$(-0,480 \pm 1,7).10^{-3}$
b_0	$25,2 \pm 11,2$	$25,3 \pm 11,0$
b_1	$-0,169 \pm 0,11$	$-0,159 \pm 0,10$

3.5 Caractéristiques des parents

Des paramètres des parents ont été mis en relation avec la croissance de leurs enfants (Chapitre 7). Les caractéristiques des parents pour lesquels la modélisation de la croissance de leur enfant a pu être réalisée (Section 2.2.3) sont

présentées dans le Tableau 3.5. Au total, les mesures des deux parents étaient disponibles pour 144 couples. Comme attendu, les pères étaient en moyenne plus âgés que les mères ($\Delta \approx 2$ ans) ; ils étaient en moyenne plus grands ($\Delta \approx 13$ cm) et avaient un poids supérieur ($\Delta \approx 16$ kg). L'IMC était également supérieur chez les pères ($25,5 \times / \div 1,14$ kg/m²) par rapport au mères ($23,8 \times / \div 1,18$ kg/m²). Tous les tests étaient très largement significatifs ($p < 0,0001$). Les caractéristiques des parents n'étaient pas significativement différentes des parents dont la croissance des enfants n'avait pu être modélisée.

Tableau 3.5: Caractéristiques générales des parents des enfants pour lesquels la modélisation de la croissance pondérale de leur enfant a été réalisée. Comparaisons entre père et mère sur séries appariées (N=144 couples)

Variable	Pères	Mères
Âge (années)	43,8 ± 5,0	41,8 ± 4,4
Poids (kg)	80,2 ± 12	64,3 ± 12
Taille (cm)	1,76 ± 0,05	1,63 ± 0,06
IMC (kg/m ²)	25,5 × / ÷ 1,14	23,8 × / ÷ 1,18

Tests des caractéristiques entre pères et mères très significatifs

La population ne différait pas significativement des autres parents sur les variables présentées ici

Chapitre 4

Relations, à l'adolescence, entre masse grasse et facteurs de risque cardiométabolique¹

4.1 Introduction et objectif spécifique

Après avoir décrit la population (Chapitre 1 et 3) et les méthodes (Chapitre 2), nous allons présenter, dans ce chapitre, les premiers résultats. Il s'agit ici d'une étude préliminaire permettant de faire l'état des lieux de la prévalence des facteurs de risque cardiométabolique en population générale, et d'observer s'il existe des relations entre la masse grasse, sa répartition et ces facteurs de risque dès l'adolescence.

¹Article en annexe A.1, page 178

Objectif L'objectif de ce travail était d'estimer les prévalence de surpoids en population générale, et de donner, pour la première fois en France, des valeurs de prévalence de facteurs de risque cardiométabolique chez des enfants en population générale, ainsi que d'étudier les relations entre surpoids, masse grasse ou répartition abdominale des graisses et facteurs de risque cardiométabolique à l'adolescence.

4.2 Résultats

4.2.1 Association entre surpoids et facteurs de risque cardiométabolique

L'association entre obésité et facteurs de risque cardiométabolique a été décrite à de nombreuses reprises chez l'enfant (Calderon et al., 2005). Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux enfants présentant un simple surpoids, obésité exclue (définition IOTF). Les enfants présentant une obésité n'ont pu être isolés, car ils sont trop peu nombreux dans notre échantillon. Comme attendu, l'ensemble des paramètres anthropométriques mesurés dans l'étude était plus élevé chez les enfants en surpoids, à l'exception de la taille (Tableau 4.1). Concernant les paramètres biologiques, la concentration en cholestérol HDL était inférieure et les triglycérides et l'insuline supérieurs à la fois chez les filles et les garçons en surpoids. La glycémie, le cholestérol LDL et total n'étaient pas significativement différents selon le statut pondéral, quel que soit le sexe.

Tableau 4.1: Variables anthropométriques et facteurs de risque cardiométabolique selon le surpoids

Variable	Garçons			Filles		
	Sans surpoids	p ^a	En surpoids ^b	Sans surpoids	p	En surpoids
N	212		20	193		19
Âge (années)	13,6 ± 2,5	ns	13,6 ± 1,8	13,6 ± 2,6	ns	12,8 ± 2,8
Poids (kg)	47,4 ± 13,3	***	64,6 ± 13,7	45,8 ± 11,3	**	54,5 ± 12,9
Taille (cm)	161 ± 15	ns	162 ± 13	156 ± 23	ns	152 ± 12
IMC (kg/m ²)	17,7 ×/÷ 1,14	***	24,2 ×/÷ 1,09	18,3 ×/÷ 1,14	***	22,9 ×/÷ 1,12
Tour de taille (cm)	66,0 ± 6,9	***	81,9 ± 7,3	63,9 ± 6,3	***	73,8 ± 7,4
Tour de taille sur taille	0,41 ± 0,03	***	0,51 ± 0,03	0,41 ± 0,03	***	0,48 ± 0,04
Somme des plis (mm)	30,0 ×/÷ 1,43	***	80,3 ×/÷ 1,29	42,0 ×/÷ 1,44	***	81,5 ×/÷ 1,31
Cholestérol total (mmol/L)	4,04 ×/÷ 1,18	ns	4,14 ×/÷ 1,21	4,29 ×/÷ 1,20	ns	4,32 ×/÷ 1,14
Cholestérol LDL (mmol/L)	2,14 ×/÷ 1,31	ns	2,36 ×/÷ 1,38	2,34 ×/÷ 1,33	ns	2,51 ×/÷ 1,20
Cholestérol HDL (mmol/L)	1,58 ± 0,34	**	1,29 ± 0,34	1,58 ± 0,31	**	1,40 ± 0,39
Triglycérides (mmol/L)	0,64 ×/÷ 1,49	***	0,93 ×/÷ 1,48	0,72 ×/÷ 1,45	ns	0,83 ×/÷ 1,47
Glycémie (mmol/L)	4,75 ×/÷ 1,09	ns	4,82 ×/÷ 1,06	4,63 ×/÷ 1,09	ns	4,80 ×/÷ 1,08
Insulinémie (pmol/L)	31,3 ×/÷ 1,76	***	54,8 ×/÷ 1,56	37,7 ×/÷ 1,75	*	52,3 ×/÷ 1,93
PAS (mmHg)	110 ± 12	ns	113 ± 13	105 ± 11	ns	106 ± 12
PAD (mmHg)	61,6 ± 9,3	ns	64,0 ± 6,9	61,5 ± 8,2	*	65,9 ± 8,9

^ans : non significatif au seuil de 5 % ; * p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,0001

^bLes résultats sont exprimés en « moyenne ± e.t. » ou en « moyenne géométrique ×/÷ e.t. géométrique ». Les enfants obèses étaient exclus de la comparaison car ils étaient trop peu nombreux pour constituer un groupe à part entière.

Nous avons également étudié le pourcentage d'enfants dépassant les seuils de paramètres biologiques tels que définis dans la littérature (Section 1.2.3 et Tableau 1.1). Étant donné les faibles effectifs, filles et garçons ont été réunis pour ces analyses. 13 % des enfants en surpoids (obésité exclue) étaient au-dessous du seuil pour le cholestérol HDL, tandis qu'ils n'étaient que 0,5 % chez les enfants d'IMC normal ($p < 0,0001$). L'hypertension artérielle systolique était plus prévalente chez les enfants en surpoids (13 % *versus* 3,2 % ; $p = 0,01$). Les prévalences des autres facteurs de risque cardiovasculaire étaient plus élevées chez les enfants en surpoids, mais les tests n'étaient pas statistiquement significatifs, probablement par manque de puissance.

Tableau 4.2: Pourcentage d'enfants avec des niveaux élevés de facteurs de risque cardiométabolique chez les enfants (garçons et filles réunis) en surpoids ou non

	Seuils	Pas en surpoids	En surpoids ^a	Test ^b (p)
N		405	39	
Cholestérol total	≥ 5,2 mmol/L	10 %	13 %	0,58
Cholestérol LDL	≥ 3,4 mmol/L	5,9 %	5,1 %	1,0
Cholestérol HDL	≥ 0,9 mmol/L	0,5 %	13 %	<0,0001
Triglycérides	≥ 1,5 mmol/L	3,7 %	10 %	0,08
Glycémie	≥ 6,1 mmol/L	1,0 %	0,0 %	1,0
PAS	≥ 95 ^e percentile	3,2 %	13 %	0,01
PAD	≥ 95 ^e percentile	0,7 %	2,6 %	0,31
Risque métabolique ^c	≥ 2 facteurs	0,25 %	7,7 %	0,002

^aLes enfants obèses étaient exclus.

^bTests ajustés sur sexe, âge et stade de Tanner.

^cRisque métabolique défini par les variables du syndrome métabolique de l'adulte (triglycéridémie élevée, glycémie élevée, faible concentration de HDL, hypertension artérielle)

Seulement quatre enfants avaient au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire biologique du syndrome métabolique — d'après les seuils adaptés à l'enfant — trois d'entre eux étaient en surpoids.

4.2.2 Associations entre différentes mesures anthropométriques et les facteurs de risque cardiométabolique

Les coefficients de corrélation partielle de Pearson entre les paramètres anthropométriques et les facteurs de risque cardiovasculaire, ajustés sur l'âge et le stade de Tanner (Section 2.3.2) sont présentés dans le Tableau 4.3.

Tableau 4.3: Coefficients de corrélation entre les facteurs de risque cardiométabolique et les paramètres anthropométriques chez les garçons et les filles

	Taille	IMC	Σ des plis	$\frac{\text{Tour de taille}}{\text{taille}}$
Garçons (N=235)				
Cholestérol total	-0,10	0,00	0,02	0,03
Cholestérol LDL	-0,09	0,09	0,12	0,16*
Cholestérol HDL	-0,13*	-0,31***	-0,32***	-0,32***
Triglycérides	0,08	0,22**	0,26***	0,20**
Glycémie	0,07	0,09	0,13*	0,05
Insulinémie	0,14*	0,34***	0,37***	0,28***
PAS	0,08	0,19**	0,16*	0,16*
PAD	0,07	0,20**	0,12	0,14*
Filles (N=217)				
Cholestérol total	-0,18**	0,06	0,06	0,14*
Cholestérol LDL	-0,16*	0,14*	0,17*	0,19**
Cholestérol HDL	-0,06	-0,24**	-0,33***	-0,23**
Triglycérides	-0,09	0,26***	0,27***	0,36***
Glycémie	0,20**	0,16*	0,11	0,16*
Insulinémie	0,11	0,34***	0,26**	0,27***
PAS	0,01	0,13	0,01	0,12
PAD	0,00	0,31***	0,22**	0,26**

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,0001

La taille était corrélée au cholestérol HDL et à l'insulinémie chez les garçons (respectivement $r=-0,13$ et $r=0,14$) et au cholestérol LDL et total ainsi qu'à la glycémie chez les filles (respectivement $r=-0,18$, $r=-0,16$ et $r=0,20$).

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire, le cholestérol HDL, les triglycérides, ainsi que l'insulinémie, étaient les plus fortement corrélés aux indices de masse grasse chez les garçons et les filles ($|r| \geq 0,20$; $p < 0,002$).

Les corrélations avec le cholestérol LDL étaient plus faibles mais significatives avec le rapport du tour de taille sur taille dans les deux sexes ($r=0,16$ chez les garçons et $r=0,19$ chez les filles).

Le cholestérol total n'était pas significativement corrélé aux paramètres anthropométriques excepté au rapport tour de taille sur taille chez les filles ($r=0,14$).

La glycémie était corrélée à tous les paramètres anthropométriques chez les filles, excepté à la somme des plis cutanés, tandis que seul ce paramètre y était corrélé chez les garçons.

Les relations entre PAS ou PAD et toutes les variables anthropométriques étaient significatives chez les garçons (excepté la relation entre la PAD et la somme des plis cutanés), tandis que seule la PAD était significativement corrélée aux variables anthropométriques chez les filles.

4.2.3 Association entre répartition adipeuse et risque cardiométabolique

Afin d'évaluer l'effet propre du tour de taille, indépendamment de celui de la quantité de graisse sous-cutanée, nous avons ajusté les relations entre tour de taille et facteurs de risque cardiométabolique sur la somme des plis cutanés.

Chez les garçons, lorsque l'on ajustait sur la masse grasse sous-cutanée, aucune des relations ne restait significative, excepté entre le cholestérol HDL et le tour de taille ($r=-0,18$; $p=0,005$), et plus faiblement au rapport du tour de taille sur taille ($r=-0,12$; $p=0,07$). Chez les filles, les corrélations restaient significatives entre le tour de taille et les triglycérides ($r=0,15$), la glycémie ($r=0,24$), l'insulinémie ($r=0,17$) et elles étaient augmentées avec la PAS ($r=0,14$; $p=0,04$); de plus, la forte association du tour de taille sur taille avec les triglycérides persistait chez elles ($r=0,24$; $p=0,0003$), mais n'était plus significative avec la glycémie ($r=0,11$; $p=0,10$).

Finalement, la très forte corrélation entre l'insulinémie et le tour de taille (ou le tour de taille sur taille) disparaissait après ajustement sur l'adiposité sous-cutanée chez les garçons (respectivement $r=0,33$ à $0,07$ et $r=0,28$ à $-0,02$) et diminuait fortement chez les filles (respectivement $r=0,32$ à $0,17$ et $r=0,27$ à $0,08$).

4.3 Discussion

4.3.1 En résumé

Nous avons décrit ici, dans une population d'enfants et d'adolescents français en population générale, les prévalences des facteurs de risque cardiovasculaire associés au surpoids et à l'obésité. Il n'existait pas de données disponibles auparavant en France concernant les prévalences chez les enfants en simple surpoids. Nous avons par ailleurs montré que les facteurs de risque les plus associés avec le surpoids ou l'adiposité étaient les triglycérides, l'insulinémie et la pression artérielle (tous les trois positivement) et le cholestérol HDL (négativement). Après prise en compte de la quantité de masse grasse sous-cutanée, l'association entre ces facteurs de risque et une répartition abdominale des graisses persistait pour les triglycérides et la pression artérielle uniquement chez les filles, mais diminuait fortement pour l'insulinémie.

4.3.2 Prévalences du surpoids et de valeurs élevées de facteurs de risque cardiométabolique

À partir des données de notre étude, nous pouvons conclure que le surpoids, tel que défini par l'IOTF, est associé à des marqueurs biologiques d'insulino-résistance et de dyslipidémie. Comparée à d'autres études, la prévalence d'un regroupement de facteurs de risque, à la manière du syndrome métabolique, est faible chez des enfants non obèses en surpoids. Seulement quatre enfants dans notre population présentaient au moins deux facteurs de risque du syndrome métabolique, soit une prévalence de 0,90 %, trois étaient en surpoids

(7,7 %). Dans une étude allemande chez des enfants en surpoids, on retrouvait des prévalences plus élevées (Reinehr et al., 2005), mais ces enfants avaient été sélectionnés à partir de centres pour la prise en charge de l'obésité et présentaient probablement un niveau d'IMC plus élevé.

4.3.3 Relations avec l'adiposité abdominale

Il n'est pas encore bien établi si les effets de l'adiposité abdominale sur les facteurs de risque cardiovasculaire sont indépendants des effets de l'adiposité globale chez l'enfant (Dietz, 1998). À partir de notre étude, nous avons pu analyser si l'effet du tour de taille était indépendant du niveau de la somme des plis cutanés, chez l'enfant. D'autres études ont regardé les différences de relations selon la localisation du tissu adipeux. L'une d'elle, portant sur 159 enfants et adolescents portugais, a montré que les plis tronculaires prédisaient autant les facteurs de risque cardiovasculaire que la masse grasse totale mesurée par Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA)², parfois indépendamment de celle-ci (Teixeira et al., 2001). Dans une autre étude portant sur 127 adolescents de 9-17 ans, les auteurs ont inclus à la fois le pourcentage de masse grasse et la distribution des graisses — mesurés par DXA — dans un modèle de régression multiple pas-à-pas et ont trouvé que la distribution des graisses était un facteur indépendamment plus fortement corrélé aux facteurs de risque cardiovasculaire (triglycérides, cholestérol HDL, pression artérielle systolique,

²Dual X-ray Absorptiometry ou absorptiométrie bi-photonique de rayons X : méthode basée sur l'atténuation différentielle des rayons X selon que le tissu soit mou ou minéral, permettant l'estimation de la masse totale et de la masse maigre. C'est une méthode de référence pour la mesure de la composition corporelle.

masse du ventricule gauche) que le pourcentage de masse grasse (Daniels et al., 1999).

Ces deux études n'ont pas stratifié leurs analyses sur le sexe, alors que cela semble plus approprié de le faire, puisque filles et garçons présentent — surtout au cours de la puberté — une évolution de leur composition corporelle et de la répartition des graisses très différente. Même au sein de notre population relativement de petite taille, nous avons mis en évidence plusieurs interactions significatives entre les paramètres anthropométriques et le sexe en relation avec certains paramètres biologiques (par exemple dans la relation entre le tour de taille et les triglycérides : $p=0,02$, plus forte chez les filles).

Les associations mises en évidence uniquement chez les filles entre tour de taille et facteurs de risque cardiovasculaire après prise en compte de la somme des plis cutanés nous ont d'abord surpris. Une répartition abdominale des graisses est considérée comme un trait essentiellement masculin et une explication quant à la prévalence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaire chez les hommes (Price and Fowkes, 1997). Nous pensons que le fait que l'adiposité soit répartie de manière plus homogène au niveau abdominal chez les garçons ne permet pas de distinguer l'adiposité abdominale de l'adiposité sous-cutanée dans nos relations. Chez les filles, il y aurait une plus grande variabilité dans la répartition des graisses, de gynoïde à androïde, pour un niveau donné de masse grasse totale. Nous avons simplement pu mettre en évidence une corrélation plus importante entre tour de taille et somme des plis chez les garçons ($r=0,83$) par rapport aux filles ($r=0,68$) et cette différence était statistiquement

significative³ ($p < 0,0001$). Une autre explication possible est une prévalence du surpoids supérieure chez les filles par rapport aux garçons dans notre étude. Quoiqu'il en soit, il est clair que, dès l'adolescence, la répartition abdominale des graisses est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les filles.

4.3.4 Comparaison entre tour de taille et rapport tour de taille sur taille

Le tour de taille était le paramètre d'adiposité le plus fortement associé aux facteurs de risque cardiovasculaire dans notre étude comme dans beaucoup d'autres (Maffeis et al., 2003; Savva et al., 2000). Il a déjà largement été montré qu'il s'agissait d'un bon prédicteur de maladies cardiovasculaires chez l'adulte (Rexrode et al., 1998; Wang, 2003; Wang and Hoy, 2004), et il est maintenant utilisé dans une définition du syndrome métabolique de l'adulte (Grundy et al., 2004). Des études ont montré que, chez l'enfant, le tour de taille était également un bon paramètre pour évaluer le risque cardiométabolique (Lin et al., 2002; Savva et al., 2000).

Un autre indicateur de l'adiposité abdominale est le rapport du tour de taille sur la taille. Dans notre population, après prise en compte de l'âge et du stade de Tanner, le tour de taille était encore très fortement corrélé à la taille ($r=0,30$; $p < 0,0001$). De plus, comme cela a été montré par ailleurs (Savva et al., 2000), le tour de taille était dépendant de l'âge et du sexe, alors que le tour de taille sur taille ne l'était pas significativement. Certaines études ont montré

³Comparaison de coefficients de corrélation après transformation de Fisher
 $z = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right) \sim \mathcal{N}$ de variance $\frac{1}{n-3}$

qu'il serait un meilleur indicateur des facteurs de risque cardiovasculaire que l'IMC ou le tour de taille lui-même (Ashwell et al., 1996a,b; Hara et al., 2002; Lin et al., 2002), mais d'autres n'ont pas trouvé de différence (Hsieh et al., 2003; Savva et al., 2000). Dans notre étude, les corrélations avec les facteurs de risque cardiométabolique étaient voisines avec le tour de taille soit utilisé tel quel ou rapporté à la taille. Le cholestérol LDL et le cholestérol total étaient associés significativement, chez les filles, au rapport tour de taille sur taille, mais pas au tour de taille. Un résultat similaire a été montré dans une précédente étude (Kahn et al., 2005).

Le fait que les facteurs de risque cardiovasculaire soient associés à la taille, pouvait modifier les relations, selon que l'on s'intéressait au tour de taille ou au rapport sur la taille. Cela peut être une manière de montrer qu'il serait plus intéressant d'utiliser le tour de taille sur taille, car moins influencé par la taille. Un avantage certain de cet indice, comme cela a été proposé plus tôt (Kahn et al., 2005; Rexrode et al., 1998; Savva et al., 2000), est que des effets indépendants de l'âge, du sexe et de la taille pourraient être identifiés. Il serait, par ailleurs, possible de définir un seuil unique pour tous les enfants (voire à la fois pour les enfants et les adultes) pour définir un tour de taille élevé, quel que soit l'âge et le sexe. Nous partageons la suggestion qu'un simple message serait de recommander à la population : « VOTRE TOUR DE TAILLE NE DOIT PAS DÉPASSER LA MOITIÉ DE VOTRE TAILLE » (Ho et al., 2003). Ce seuil a déjà été utilisé dans une population d'étudiants (Bertsias et al., 2003), et comparé récemment aux valeurs seuils d'IMC chez l'enfant (Garnett et al., 2008). Maffei et al. ont récemment suggéré que cet indicateur permettrait de détecter les enfants à risque cardiométabolique parmi ceux qui présentent un

simple surpoids (Maffeis et al., 2008). Ce paramètre devrait être validé dans de grandes cohortes d'enfants comme une mesure simple permettant de détecter ceux qui sont à risque de développer des maladies cardiovasculaires.

Notre analyse plaide fortement pour l'utilisation de cet indice comme marqueur de risque cardiométabolique chez les enfants, car les associations sont au moins aussi importantes qu'avec le tour de taille. Il permettrait de définir un seuil unique chez l'enfant, voire même un seuil unique tout au long de la vie.

4.3.5 Cas particulier de l'insulinémie

Les fortes corrélations entre l'insulinémie et le tour de taille disparaissaient après ajustement sur les plis sous-cutanés, suggérant un rôle de la masse grasse sous-cutanée dans la relation entre adiposité abdominale et hyperinsulinémie chez ces enfants. De plus, la glycémie était corrélée de façon plus importante aux paramètres anthropométriques chez les filles par rapport aux garçons. Cela pourrait être à rapprocher de la plus forte prévalence de diabète de type 2 chez les adolescentes par rapport aux adolescents (Rosenbloom et al., 1999).

4.3.6 Liens entre composition corporelle et γ -Glutamyl-transférase (γ -GT)⁴

Les résultats de ces analyses ne sont pas développés, car ils sortent un peu du cadre de cette thèse. L'article figure néanmoins en annexe pour consultation.

Chez ces mêmes enfants — excluant ceux qui avaient déclaré une consommation d'alcool d'au moins une fois par semaine — nous avons également montré

⁴Article en annexe A.2, page 188

qu'il existait une relation entre concentration plasmatique de γ -Glutamyltransférase (γ -GT) et masse grasse à l'adolescence (Botton et al., 2007), plus spécifiquement liée à une répartition centrale des graisses chez les filles. Cela avait très peu été étudié dans des populations générales d'enfants (Park et al., 2005). À partir de données plus abondantes chez les enfants obèses (Chan et al., 2004; Guzzaloni et al., 2000; Manton et al., 2000), ainsi que dans des populations d'adultes (André et al., 2005; Nakanishi et al., 2004; Nilssen et al., 1990; Perry et al., 1998), une relation entre γ -GT et répartition adipeuse a également été mise en évidence (Omagari et al., 2002; Stranges et al., 2004). La γ -GT semble prédire l'apparition de diabète et de masse grasse indépendamment des autres marqueurs hépatiques chez l'adulte (André et al., 2006, 2007; Lee et al., 2004). Ceci pose la question de la valeur pronostic que l'on pourrait accorder à des valeurs modérément augmentées chez l'enfant ou l'adolescent. Cette question nécessiterait une étude spécifique.

4.3.7 Points forts et limites spécifiques

Les points forts et les points faibles communs à l'ensemble des analyses de cette thèse sont présentés dans la discussion générale (Chapitre 7.4). Les faibles effectifs d'enfants en surpoids ne nous permettaient pas d'avoir une bonne précision sur les estimations des prévalences des facteurs de risque (larges intervalles de confiance à 95 %). Pour cette même raison, nous n'avions pas la possibilité d'évaluer les prévalences chez les enfants obèses, ni de séparer filles et garçons.

4.4 Conclusion

Pour conclure sur cette première partie, un excès de poids même modeste — surpoids défini par l'IOTF — est associé à des niveaux plus élevés de marqueurs cardiométaboliques chez les filles et les garçons. Chez les filles uniquement, des facteurs métaboliques étaient liés à une distribution abdominale des graisses, indépendamment de la masse grasse totale. Ce résultat est important à considérer dans un contexte d'augmentation de la prévalence de l'obésité, particulièrement de l'augmentation de l'obésité abdominale chez les femmes. La manière dont cette tendance affectera à long terme la relative protection des femmes contre les maladies cardiovasculaires reste à déterminer.

Une définition internationale de l'obésité abdominale de l'enfant est nécessaire pour rendre comparables les études, ainsi que pour évaluer et prévenir les conséquences de l'obésité de l'enfant. Nous pensons que le rapport tour de taille sur taille devrait être étudié sur d'importants échantillons, afin de comparer le seuil de 0,5 de cet indice aux seuils actuels définissant l'obésité, pour la prédiction des facteurs de risque cardiométabolique chez l'enfant et l'adulte et la mortalité cardiovasculaire chez l'adulte.

Chapitre 5

Relations entre croissance staturale-pondérale précoce et anthropométrie à l'adolescence¹

5.1 Introduction et objectif spécifique

Dans le chapitre 4, nous avons montré que, dès l'adolescence, il existait une relation entre la composition corporelle et la présence de certains facteurs de risque cardiométabolique. Cela laisse suggérer la présence de phénomènes précoces — avant l'adolescence — susceptibles de favoriser ou protéger le développement de facteurs de risque. Depuis les années 80 et l'hypothèse de Barker (Introduction), nombreuses sont les équipes à s'être intéressées aux relations entre croissance précoce et anthropométrie ultérieure. Un lien entre croissance

¹Article en annexe A.3, page 196

précoce du poids et IMC ultérieur a alors clairement été mis en évidence (Monteiro and Victora, 2005).

Objectif Nous avons souhaité participer à cette recherche de relation entre des facteurs très précoces et la santé ultérieure à partir de nos données et, notamment, de rechercher — ce qui est actuellement discuté dans la littérature — s'il existait des fenêtres de susceptibilité, au cours de la petite enfance, pour le développement de l'adiposité.

5.2 Résultats

Nous avons tout d'abord décrit les relations longitudinales entre la vitesse de croissance et le surpoids à l'adolescence, puis nous avons étudié plus finement les relations en analysant les liens avec différents indicateurs anthropométriques de la composition corporelle.

5.2.1 Relations entre vitesses de croissance du poids dans l'enfance et risque de surpoids à l'adolescence

À trois mois, une augmentation d'un écart-type de la vitesse de croissance du poids (correspondant à 143 g/mois) était liée à une augmentation du risque de surpoids ou obésité ($OR_{3 \text{ mois}} = 1,52 [1,04 - 2,22]$). Une augmentation d'un écart-type à trois et cinq ans (correspondant respectivement à une différence de gain de poids de 50 g/mois et 43 g/mois) augmentait également le risque, avec des OR plus élevés ($OR_{3 \text{ ans}} = 2,43 [1,75 - 3,39]$ et $OR_{5 \text{ ans}} = 5,08 [3,19 -$

8, 09]). Pour la vitesse de croissance du poids à 1 an, l'augmentation de risque n'était pas significative ($OR_{1 \text{ an}} = 1,17 [0,84 - 1,64]$).

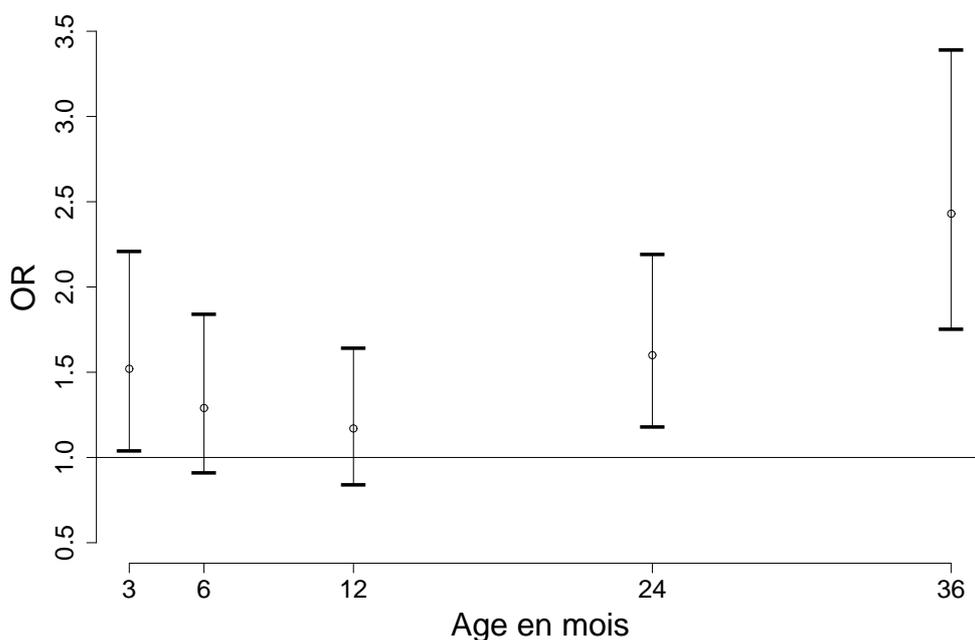


Figure 5.1: Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % du surpoids chez les 325 garçons et filles de 8 – 17 ans, pour une augmentation d'un écart-type de vitesse de croissance du poids à différents âges entre 3 mois et 3 ans (ajustement sur le sexe)

Les vitesses de croissance de la taille n'étaient pas significativement corrélées au surpoids à l'adolescence (Figure D.2 en annexe page 235).

5.2.2 Relations entre vitesses de croissance de la taille et composition corporelle à l'adolescence

La taille de naissance, ainsi que les vitesses de croissance de la taille à tous les âges entre la naissance et cinq ans, étaient corrélées à la taille à l'adolescence

(Tableau 5.1), la plus petite des corrélations étant, pour les garçons, à trois mois ($r=0,17$; $p=0,04$), et pour les filles, à douze mois ($r=0,19$; $p=0,02$). Tous les autres coefficients de corrélation étaient supérieurs à 0,26 ($p<0,0008$).

Dans les deux sexes, la taille de naissance et les vitesses de croissance de la taille aux différents âges n'étaient pas associés significativement aux paramètres anthropométriques à l'adolescence.

5.2.3 Relations entre vitesses de croissance du poids et composition corporelle à l'adolescence

Le poids de naissance et les vitesses de croissance du poids entre trois mois et cinq ans étaient corrélés significativement à la taille à l'adolescence, chez les filles comme chez les garçons (étendue de r : 0,19 - 0,46; $p<0,02$), excepté le poids de naissance chez les filles ($r=0,13$).

Le poids de naissance n'était pas significativement associé à l'IMC à l'adolescence, ni chez les filles ni chez les garçons. En revanche, les corrélations entre les vitesses de croissance du poids à trois et six mois et l'IMC à l'adolescence étaient significatives (étendue de r : 0,18 - 0,30). Chez les garçons, les corrélations entre un et deux ans diminuaient fortement ($r=0,09$ à un an). Ensuite, les corrélations commençaient à augmenter de nouveau. Chez les filles, les corrélations entre les vitesses de croissance du poids et l'IMC à l'adolescence augmentaient de manière plus régulière avec l'âge.

Le poids de naissance n'était pas significativement associé à la quantité de masse grasse à l'adolescence après ajustement sur la taille, l'âge et le stade de Tanner. Les vitesses de croissance pondérale à trois et six mois, mais pas à un

Tableau 5.1: Coefficients de corrélation partielle de Pearson entre la taille de naissance ou les vitesses de croissance de la taille entre trois mois et cinq ans et les mesures anthropométriques à l'adolescence, ajustés sur âge et stade pubertaire, chez les garçons et chez les filles

	Taille de naissance	Vitesses de croissance de la taille					
		3 mois	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	5 ans
Garçons (N=160)							
Taille	0,33***	0,17*	0,27**	0,26**	0,36***	0,46***	0,47***
IMC	0,06	0,03	0,10	0,10	0,08	0,05	0,03
Masse grasse	0,03	0,07	0,14	0,12	0,05	-0,05	-0,08
Somme des plis	0,04	0,02	0,05	0,05	0,04	-0,02	-0,06
Tour de taille	0,02	0,04	0,08	0,06	0,02	-0,01	0,00
Masse maigre (MM)	0,03	-0,02	-0,02	0,00	0,05	0,06	0,01
Indice MM brachiale	0,00	0,07	0,07	0,02	-0,06	-0,06	0,03
Filles (N=152)							
Taille	0,33***	0,32***	0,27**	0,19*	0,33***	0,44***	0,46***
IMC	0,05	-0,02	0,07	0,09	0,04	0,03	0,06
Masse grasse	0,06	0,02	0,06	0,06	0,04	0,04	0,07
Somme des plis	-0,01	0,09	0,08	0,05	0,09	0,10	0,10
Tour de taille	-0,01	0,02	0,09	0,09	0,08	0,06	0,03
Masse maigre (MM)	0,02	-0,05	0,06	0,08	0,03	0,01	0,00
Indice MM brachiale	-0,07	-0,03	-0,03	-0,04	-0,04	0,02	0,12

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tableau 5.2: Coefficients de corrélation partielle de Pearson entre le poids de naissance ou les vitesses de croissance du poids entre 3 mois et 5 ans et les mesures anthropométriques à l'adolescence, ajustés sur âge et stade pubertaire, chez les garçons et chez les filles

	Poids de naissance	Vitesses de croissance du poids					
		3 mois	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	5 ans
Garçons (N=161)							
Taille	0,39***	0,19*	0,27**	0,30**	0,32***	0,32***	0,39***
IMC	0,13	0,30**	0,18*	0,09	0,14	0,35***	0,65***
Masse grasse	0,10	0,26**	0,16*	0,07	0,12	0,31***	0,57***
Somme des plis	0,06	0,21**	0,12	0,04	0,09	0,27**	0,53***
Tour de taille	0,09	0,23**	0,13	0,07	0,11	0,28**	0,56***
Masse maigre (MM)	0,12	0,29**	0,14	0,04	0,03	0,18*	0,44***
Indice MM brachiale	0,09	0,26**	0,09	-0,03	0,01	0,17*	0,41***
Filles							
Taille (N=164)	0,13	0,30**	0,34***	0,43***	0,46***	0,41***	0,37***
IMC	0,03	0,19*	0,23**	0,19*	0,23**	0,36***	0,59***
Masse grasse	-0,02	0,24**	0,21**	0,11	0,13	0,27**	0,51***
Somme des plis	-0,09	0,17*	0,17*	0,10	0,20**	0,33***	0,53***
Tour de taille	-0,05	0,18*	0,20**	0,18*	0,19*	0,28**	0,45***
Masse maigre (MM)	0,10	-0,01	0,10	0,16*	0,18*	0,25**	0,34***
Indice MM brachiale	-0,01	-0,01	0,10	0,14	0,07	0,12	0,25**

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

an, étaient associées positivement avec la masse grasse totale et la somme des quatre plis cutanés chez les filles et les garçons. Les coefficients de corrélation étaient comparables pour les deux paramètres anthropométriques et pour les deux sexes. Chez les filles uniquement, on a constaté une interaction significative avec l'âge auquel les mesures de l'adolescence ont été effectuées (en deux classes d'effectifs identiques). Les corrélations étaient plus élevées chez les filles les plus jeunes (e.g. $r=0,38$; $p=0,0003$ *versus* $r=-0,03$; $p=0,80$ entre la vitesse de croissance pondérale à trois mois et la masse grasse à l'adolescence).

Nous avons mis en évidence une corrélation positive entre le poids de naissance et la masse maigre à l'adolescence, lorsque les deux sexes étaient réunis ($r=0,12$; $p=0,01$). Chez les garçons, une vitesse de croissance rapide du poids à trois mois était associée à une masse maigre plus importante à l'adolescence ($r=0,29$; $p<0,001$), et avec une augmentation de l'indice de masse maigre brachial ($r=0,26$; $p<0,001$). L'association entre vitesse de croissance du poids à six mois et la quantité de masse maigre à l'adolescence était plus faible ($r=0,16$; $p=0,05$). Chez les filles, une vitesse de croissance pondérale rapide à trois mois n'était pas associée à une augmentation de la masse maigre à l'adolescence; le terme d'interaction avec le sexe était très significatif ($p=0,002$). Les corrélations entre les vitesses de croissance du poids à un et deux ans et la masse maigre à l'adolescence chez les garçons étaient faibles et non significativement différentes de zéro pour les garçons; elles augmentaient progressivement chez les filles.

Les vitesses de croissance pondérale à trois et cinq ans étaient corrélées à toutes les variables anthropométriques à l'adolescence. Les coefficients de corrélations étaient élevés (étendue de r à 5 ans : $0,25 - 0,65$; $p<0,002$). La

variable anthropométrique la plus associée était l'IMC ($r=0,65$ chez les garçons et $0,59$ chez les filles à 5 ans).

5.3 Discussion

5.3.1 En résumé : mise en évidence de périodes de susceptibilité

Nos résultats suggèrent que deux périodes dans l'enfance seraient associées à la composition corporelle chez des sujets de 8 à 17 ans : les six premiers mois et à partir de deux ans. Entre ces deux périodes, les différences de vitesse de croissance pondérale contribuent plus aux différences de taille à l'adolescence qu'aux différences de poids. Les relations entre vitesses de croissance du poids et paramètres anthropométriques à l'adolescence autres que la taille n'étaient probablement pas liées à la croissance de la taille, puisque les vitesses de croissance de la taille n'étaient associées significativement à aucune de ces mesures (Tableau 5.1).

5.3.2 Période des six premiers mois

Nos résultats, avec ceux de la littérature, ont montré que la croissance du poids avant six mois était associée à la composition corporelle ultérieure (Ekelund et al., 2006; Li et al., 2003; McCarthy et al., 2007; Sachdev et al., 2005; Wells et al., 2005). Cette relation serait plus forte pour la masse maigre que pour la masse grasse, en particulier dans les pays en voie de développement (Sachdev et al., 2005; Wells et al., 2005). Dans la seule étude stratifiant sur le

sexe, l'association entre vitesse de croissance du poids et masse maigre ultérieure était, comme dans notre étude, plus forte chez les hommes que chez les femmes (Li et al., 2003).

Ces relations ne sont pas inattendues, car cette période correspond à la période de la vie où la croissance staturo-pondérale est la plus rapide. Un stimulus au cours de ce processus pourrait donc avoir des conséquences à long terme. Plusieurs déterminants de la croissance et du métabolisme énergétique se mettent en place durant les premiers mois de vie (Chanoine, 2005), parmi lesquels l'alimentation orale (Koletzko et al., 1998).

Cette période correspond également à un fort développement du tissu adipeux, concernant à la fois le nombre et la taille des adipocytes (Escofet et al., 1996). Ce développement pourrait être fortement influencé par l'alimentation et en particulier par sa composition en acide gras (Kuzawa, 1998). Elle est donc potentiellement déterminante pour la constitution d'un patrimoine de cellules adipeuses, même si celles-ci pourront continuer à être recrutées tout au long de la vie (Ailhaud et al., 2006).

La croissance du nouveau-né est également, pour la première fois, libérée des contraintes maternelles intra-utérines ; des facteurs génétiques, particulièrement paternels, pourraient ainsi s'exprimer plus particulièrement à cette période (Yajnik, 2004), comme nos résultats ultérieurs vont le suggérer (Chapitre 7).

Par ailleurs, certains mécanismes biologiques tels que la maturation du tractus gastro-œsophagien (Kuzawa, 1998) ou le développement de fonctions essentielles du système hypothalamo-hypophysaire (Matthews, 2002; Taylor and Poston, 2007) se mettent en place dans les premiers mois de vie.

Finale­ment, cette période est caracté­risée par des sécré­tions hormo­nales transitoires. En particulier, les garçons ont une augmen­ta­tion physiologique brutale du taux de testosté­rone total plasmatique à trois mois (Forest et al., 1974) qui pourrait être à l'origine de la forte association observée entre la vitesse de croissance du poids et la masse maigre à l'adolescence retrouvée uniquement pour le sexe masculin (Figure 5.2).

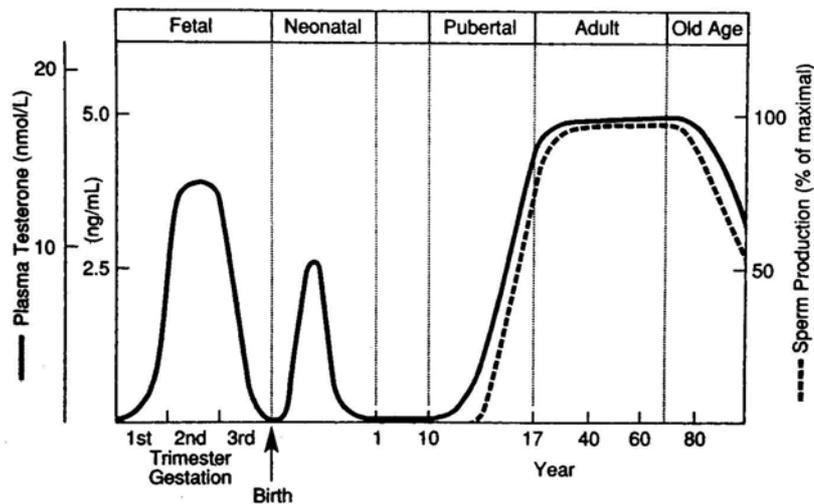


Figure 5.2: Diagramme schématique des phases de la fonction sexuelle masculine (niveau plasmatique de testostérone et production de sperme) à différents moments de la vie (Forest et al., 1974)

5.3.3 Période de deux à cinq ans

Des études ont montré qu'un gain d'IMC ou de poids au cours de l'enfance, à partir de deux ou trois ans, ou de l'adolescence était associé à plus d'adiposité ou à une répartition abdominale des graisses à l'âge adulte (Ekelund et al., 2006; McCarthy et al., 2007; Sachdev et al., 2005; Wells et al., 2005) et, plus faiblement, à une augmentation de la masse maigre.

Comme cela a été suggéré par Ekelund et al. (Ekelund et al., 2006), le mécanisme sous-jacent à ces relations pourrait bien être différent selon la période considérée. Ainsi, dans notre étude, la croissance du poids à trois mois n'était pas significativement associée à la croissance du poids à trois ans, ni chez les filles, ni chez les garçons.

C'est entre 3 et 7 ans que se produit le phénomène physiologique dénommé « rebond d'adiposité » présenté page 2, et plus précocement chez les enfants obèses (Rolland-Cachera et al., 1984). Un gain de masse grasse pourrait donc expliquer une grande partie de la variabilité des différences de croissance du poids entre trois et cinq ans. Là encore, la nutrition pourrait être un facteur clef, lié au comportement alimentaire des parents, d'autant plus que c'est une période durant laquelle le développement du goût semble important (Birch and Fisher, 1998; Fisher and Birch, 1995). Les habitudes d'activité physique commencent également, même si la persistance de ces habitudes de l'enfance à l'âge adulte n'est pas claire (Jackson et al., 2003). Enfin, on peut imaginer que certains facteurs génétiques pourraient être impliqués préférentiellement à partir de deux ans.

5.3.4 Période de transition de six mois à deux ans

Les corrélations entre vitesses de croissance du poids et mesures anthropométriques — excepté la taille — à l'adolescence diminuaient chez les garçons et les filles durant cette période. D'autres études ont observé une telle évolution (Chomtho et al., 2008; Corvalán et al., 2007; McCarthy et al., 2007; Sachdev

et al., 2005; Wells et al., 2005), mais peu l'ont commentée (Corvalán et al., 2007; McCarthy et al., 2007).

Durant cette période, la croissance de la taille semble influencer préférentiellement la croissance du poids (Corvalán et al., 2007). Elle a, par ailleurs, été désignée comme une période critique pour le développement de la taille, puisqu'il a été montré que des interventions nutritionnelles à cette période (boissons riches en protéines) amélioreraient la croissance staturale (Martorell et al., 1995). Les variations de croissance pondérale durant cette période pourraient alors correspondre à une variabilité de croissance squelettique plutôt qu'adipeuse (McCarthy et al., 2007). La croissance de la taille plutôt que le stockage des graisses pourrait être stimulée préférentiellement pendant cette période durant laquelle on observe une augmentation du rapport protéines sur lipides dans l'alimentation (Boggio et al., 1999).

Des mécanismes de « trade-off² » ont été décrits et pourraient permettre une modification de la répartition de l'énergie selon les besoins, du compartiment « masse grasse » au compartiment « masse maigre », en particulier pour favoriser la croissance osseuse. En effet, adipocytes et ostéoblastes proviennent de la même lignée cellulaire, et le facteur de transcription PPAR- γ , qui favorise la différenciation en adipocytes, pourrait participer à ce phénomène (David et al., 2007; Lecka-Czernik and Suva, 2006). Chez les sujets traités par des agonistes de PPAR- γ , on assiste à la fois à une augmentation de la masse grasse et à la présence d'ostéoporose.

²Compromis

Cependant, il est aussi possible que cette période soit caractérisée par un recrutement silencieux en préadipocytes en vue de la préparation du rebond d'adiposité (Ailhaud et al., 2006).

5.3.5 Points forts et limites spécifiques

L'intérêt de la modélisation de nos données de croissance a déjà été présenté dans le chapitre Méthodologie, page 27. Un autre intérêt de notre travail est l'utilisation de différents indicateurs de masse maigre et de masse grasse permettant de renforcer la confiance dans nos résultats.

En revanche, la généralisation de nos données à une population plus large doit être discutée. Nous verrons plus longuement, page 138, que la population ne pouvait être considérée comme représentative de la population française des 8 – 17 ans, et les raisons y seront données. Nous pouvons cependant noter qu'en dépit de cette non représentativité, nous considérons nos résultats d'intérêt général³ : d'une part, parce qu'ils sont en accord avec les données de la littérature ; d'autre part, parce que les critères de sélection de notre population (localisation géographique, participation à l'étude, etc.) ne nous semblent pas susceptibles de biaiser les relations entre croissance précoce et risque cardiovasculaire. Un point cependant à discuter est celui du nombre de mesures du carnet de santé qui conditionne la possibilité de modélisation de la croissance. Il peut traduire une surveillance médicale plus attentive, soit du fait de préoccupation de santé, soit du fait de problèmes médicaux. Néanmoins, la population dont la croissance a pu être modélisée ne différait des autres que

³La publication de notre article a fait l'objet d'un éditorial et de communiqués de presse

par l'âge, et non par les mesures anthropométriques mesurées à l'adolescence, indiquant l'absence de lien avec des problèmes de santé importants.

5.4 Conclusion

Il semble exister des périodes dans la petite enfance davantage à risque pour le développement de surpoids ou d'obésité à l'adolescence. Les premiers mois de vie pourraient être plus préjudiciables pour les filles, puisque la croissance à cette période n'est liée qu'à la masse grasse à l'adolescence, tandis que chez les garçons, elle est liée à la fois à la masse grasse et à la masse maigre, peut-être en raison d'une imprégnation hormonale distincte. La deuxième période, après l'âge de deux ans, semble plus fortement liée à l'anthropométrie ultérieure et plus fortement à la masse grasse dans les deux sexes. Entre ces deux périodes, la taille serait davantage privilégiée lors d'une augmentation de la croissance du poids.

D'autres travaux de recherche sont nécessaires pour comprendre l'existence de ces périodes et de leurs déterminants qui sont très importants pour la prévention de l'obésité et du risque cardiométabolique. Mais nous devons d'ores et déjà être très vigilants dans les interventions réalisées entre un et deux ans dans le but de limiter la croissance du poids, car elles pourraient surtout ralentir la croissance de la taille.

De plus, il est important de s'intéresser aux complications liées à un excès de masse grasse, et notamment d'étudier si la vitesse de croissance du poids à différents âges est associée aux facteurs de risque cardiométabolique.

Chapitre 6

Relations entre croissance précoce et facteurs de risque cardiométabolique à l'adolescence

6.1 Introduction et objectif spécifique

Nous avons développé, en introduction générale, comment tout un champ de recherche sur les origines précoces des maladies avait été initié, suite notamment aux travaux sur les risques associés à un petit poids de naissance de David Barker et collaborateurs (Barker, 1990, 2004). De nombreuses publications ont montré que les risques cardiométaboliques associés à un faible poids de naissance étaient majorés en cas de prise de poids rapide ultérieure (Barker et al., 2002; Beltrand and Lévy-Marchal, 2008; Crowther et al., 2008; Huxley et al.,

2000; Ibáñez et al., 2008). Une masse grasse augmentée semble donc ajouter son effet ou amplifier le risque lié à une restriction de croissance précoce. Néanmoins, en ce qui concerne la prise de poids dans les deux premières années de vie, selon les principales études, le risque de cardiopathie ischémique ou de diabète reste associé à un faible poids à l'âge de un et/ou deux ans (Barker et al., 2005; Bhargava et al., 2004; Eriksson et al., 2001).

Par ailleurs, nous avons montré, au Chapitre 5, qu'il semblait exister des périodes de croissance précoce durant lesquelles le risque de développer un excès de masse grasse était préférentiellement augmenté. Il est donc probable qu'il existe également des associations différentielles entre ces différentes phases de la croissance dans les cinq premières années de vie et le risque cardiométabolique ultérieur.

Objectif Étant donné, d'une part, les relations entre masse grasse et facteurs de risque cardiométabolique à l'adolescence décrites au Chapitre 4 et, d'autre part, la relation entre vitesse de croissance du poids dans l'enfance et masse grasse à l'adolescence, notre objectif était d'étudier la relation entre les vitesses de croissance précoce du poids à trois mois, un et cinq ans (périodes mises en évidence au Chapitre 5) et les facteurs cardiométaboliques à l'adolescence, et d'évaluer si cette relation était indépendante ou non de la masse grasse à l'adolescence.

6.2 Modèle structural

6.2.1 Schéma « causal » postulé

Suite à la constitution des variables latentes détaillée au chapitre 2, page 41 et à partir des hypothèses formulées page 60, nous avons postulé le schéma général présenté à la Figure 6.1. Il fait le lien entre des variables de naissance, d'enfance et des paramètres mesurés au moment de l'adolescence. Pour simplifier le modèle, nous avons introduit comme paramètre de naissance l'index pondéral qui est indépendant de la taille ; celui-ci a été ajusté préalablement sur l'âge gestationnel. Les paramètres d'adolescence étaient ajustés sur l'âge, le stade de Tanner et la taille. La décision d'inclure la taille parmi les facteurs d'ajustement a été prise car la taille ne semblait pas intervenir dans la relation entre croissance et masse grasse ou facteurs de risque cardiométabolique, après ajustement sur l'âge et le stade de Tanner. Les effets des vitesses de croissance à trois mois, un et cinq ans ont été évalués dans trois modèles séparés. Les variables représentatives des facteurs de risque cardiométabolique — PAM¹, variable latente « métabolisme lipidique » et glycémie — étaient également introduites dans des modèles séparés.

Par l'étude de ce schéma, nous avons souhaité étudier deux hypothèses :

- si le poids de naissance était directement lié à la masse grasse, au métabolisme glucido-lipidique et à la pression artérielle, ou si cette relation passait par la croissance postnatale,

¹Pression Artérielle Moyenne

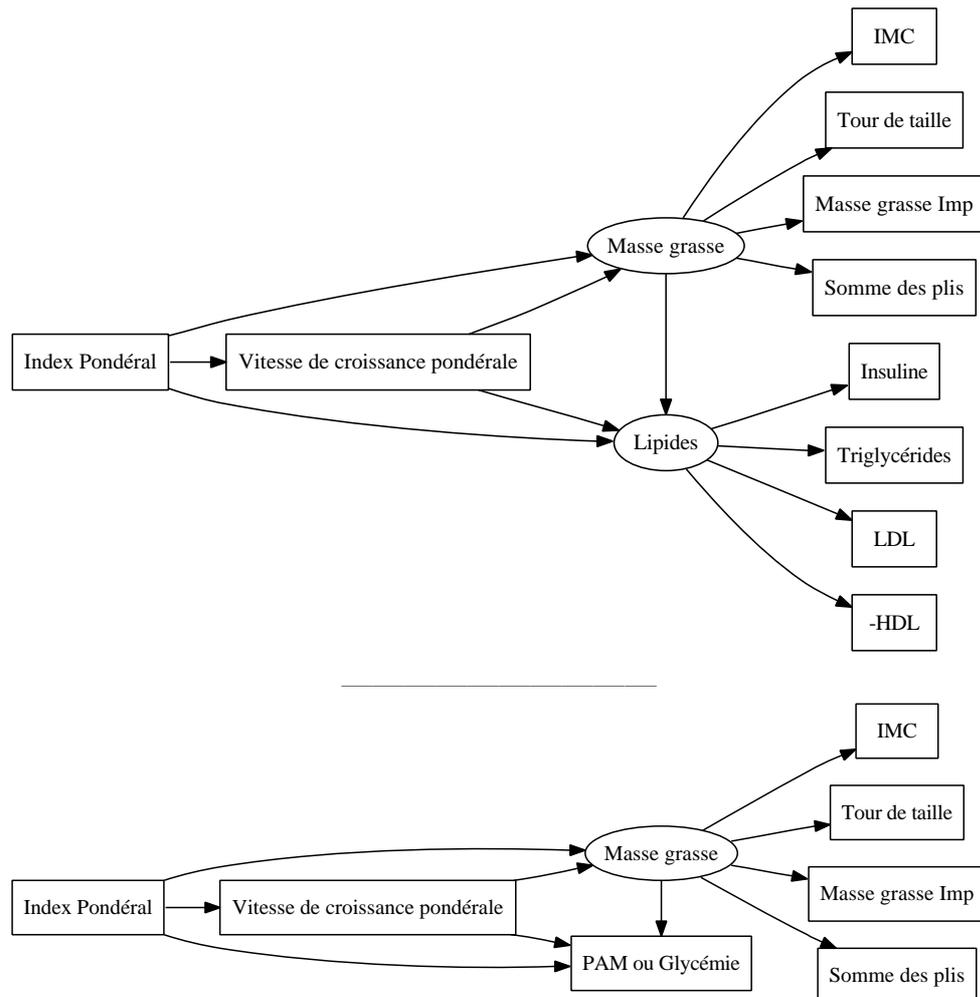


Figure 6.1: Schéma général à partir duquel ont été testées les relations entre paramètres de naissance (index pondéral), d'enfance (vitesse de croissance) et d'adolescence (autres variables) ; trois séries de modèles ont été effectués selon la variable cardiometabolique considérée (Schéma supérieur : Variable latente « Métabolisme lipidique » ; Schéma inférieur : Variables manifestes « Pression Artérielle Moyenne » et « Glycémie ») ; les doubles-flèches symbolisant les variances résiduelles sur les variables endogènes ont été omises.

- si les vitesses de croissance pondérale à trois mois, un et cinq ans étaient liées au métabolisme glucido-lipidique et à la pression artérielle, directement, ou par l'intermédiaire de la masse grasse à l'adolescence.

Le paragraphe 6.2.2 suivant décrit les résultats du Tableau 6.1 et des Figures 6.2 et 6.3 qui ont été mis en évidence à partir du schéma de la Figure 6.1 ; les relations directes pour lesquelles le seuils de signification était supérieur à $p=0,20$ étaient supprimées (explications page 61). Les calculs des effets directs et totaux ont été réalisés sur la base des relations restantes. Le Tableau 6.1 en donne les estimations, pour les croisements de chaque vitesse de croissance pondérale étudiée (3 mois, 1 an et 5 ans) avec chacun des paramètres cardio-métaboliques (Glycémie, variable latente « Métabolisme lipidique » et PAM), chez les garçons et chez les filles.

6.2.2 Relations entre croissance précoce et pression artérielle, métabolisme lipidique ou glycémie à l'adolescence

Relations entre croissance précoce du poids et pression artérielle à l'adolescence

Les résultats des relations entre index pondéral de naissance, vitesse de croissance du poids dans la petite enfance et PAM à l'adolescence sont présentées dans le Tableau 6.1 et illustrés à la figure 6.2, pour les garçons.

Chez les garçons seulement, un faible index pondéral pour un âge gestationnel donné, était associé négativement à la pression artérielle moyenne à l'adolescence (Effet total=-0,16). Pour un degré d'adiposité donné, le relation

Tableau 6.1: Effets directs, indirects et totaux des variables de naissance et de croissance sur les paramètres cardiométaboliques à l'adolescence, chez les garçons et chez les filles, pour des âges différents d'estimation des vitesses de croissance

		Garçons (N=124)					
		Glycémie		Lipides ^a		PAM	
		Direct	Total	Direct	Total	Direct	Total
IP ^b	Coeff.	-	-	-	0,05	-0,20	-0,16
	IC _{95%} ^c	-	-	-	[-0,01 ; 0,11]	[p=0,02]	nd ^d
3 mois	Coeff.	-	-	-	0,13	-	0,11
	IC _{95%}	-	-	-	[0,07 ; 0,20]	-	nd
		Filles (N=135)					
IP	Coeff.	-	-0,01	-	0,09	-	0,01
	IC _{95%}	-	nd	-	[-0,01 ; 0,22]	-	nd
3 mois	Coeff.	-	0,03	-0,19	-0,12	-	0,03
	IC _{95%}	-	nd	[-0,35 ; -0,02]	[-0,29 ; 0,06]	-	nd
		Garçons (N=124)					
		GLYCÉMIE		LIPIDES		PAM	
		Direct	Total	Direct	Total	Direct	Total
IP	Coeff.	-	-	-	-	-0,20	-0,20
	IC _{95%}	-	-	-	-	[p=0,02]	nd
1 an	Coeff.	-	-	-	-	-	-
	IC _{95%}	-	-	-	-	-	-
		Filles (N=135)					
IP	Coeff.	-	-	-	-	-	-
	IC _{95%}	-	-	-	-	-	-
1 an	Coeff.	-	0,04	-0,14	-0,09	-	0,02
	IC _{95%}	-	nd	[-0,28 ; -0,02]	[-0,22 ; 0,05]	-	nd
		Garçons (N=124)					
		GLYCÉMIE		LIPIDES		PAM	
		Direct	Total	Direct	Total	Direct	Total
IP	Coeff.	-	-	-	-	-0,20	-0,17
	IC _{95%}	-	-	-	-	[p=0,02]	nd
5 ans	Coeff.	-0,20	-0,08	-	0,26	-	0,21
	IC _{95%}	[p=0,10]	nd	-	nd	-	nd
		Filles (N=135)					
IP	Coeff.	-	-	-	-	-	-
	IC _{95%}	-	-	-	-	-	-
5 ans	Coeff.	-0,20	0,00	-0,12	0,14	-	0,10
	IC _{95%}	[p=0,06]		[-0,25 ; 0,02]	[0,01 ; 0,26]	-	nd

^aVariable latente représentée par les cholestérol HDL et LDL, les triglycérides et l'insuline^bIndex pondéral à la naissance^cIntervalle de confiance à 95 % obtenue par « bootstrap » selon la méthode des percentiles^dCalcul de l'intervalle de confiance à 95 % indisponible par « bootstrap » (cf. page 61)

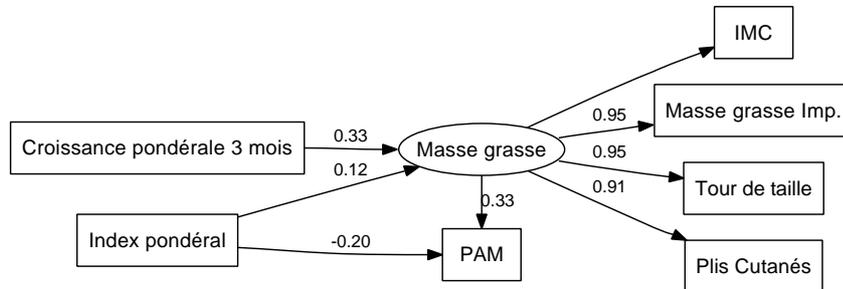


Figure 6.2: Résultats du modèle à équations structurelles entre naissance, croissance pondérale à trois mois et pression artérielle moyenne chez les garçons ; les doubles-flèches ont été omises.

persistait (Effet direct=-0,20 ; $p=0,02$). À partir des distributions des variables observées et de la valeur du coefficient obtenue, on peut estimer qu'une variation de $2,5 \text{ kg/m}^3$ de l'index pondéral à la naissance (soit de l'ordre de $0,5 \text{ kg}$ de poids) chez les garçons modifiait d'environ $1,6 \text{ mmHg}$ la PAM. La pression artérielle était également associée positivement à la vitesse de croissance du poids à trois mois (Effet total=0,11), cet effet passant par l'augmentation de masse grasse consécutive à une croissance du poids rapide à trois mois. La vitesse de croissance pondérale à un an n'était pas associée à la PAM, en raison de l'absence de relation significative entre croissance pondérale à cet âge et masse grasse à l'adolescence ; en revanche, la relation avec la vitesse de croissance pondérale à cinq ans était de nouveau positive (Effet total=0,21).

Chez les filles, l'index pondéral de naissance n'avait pas d'effet propre sur les variables étudiées à l'adolescence, et la vitesse de croissance très précoce n'était pas associée significativement à la PAM. En revanche, la vitesse de croissance à cinq ans était liée à la PAM par l'intermédiaire de l'augmentation de la masse grasse.

**Relations entre croissance précoce du poids et « métabolisme lipidique »
à l'adolescence**

Nous allons nous intéresser ici aux relations entre index pondéral de naissance, vitesse de croissance du poids à trois mois, un et cinq ans, et masse grasse et « métabolisme lipidique » à l'adolescence à partir du Tableau 6.1 et de la Figure 6.3 pour les filles.

Garçons Les garçons qui avaient une croissance du poids rapide à trois mois avaient en moyenne tendance à avoir des paramètres du métabolisme lipidique augmentés (Effet total=0,13 [0,07 ; 0,20]). En raison de l'absence de relation directe significative, ce phénomène semblait entièrement passer par l'accumulation de masse grasse (Tableau 6.1). Nous avons également montré précédemment que la vitesse de croissance du poids à un an n'était pas associée significativement à la masse grasse à l'adolescence (Chapitre 5) ; c'est pour cette raison que l'association, indirecte, disparaît également avec les lipides. Enfin, la relation était forte pour la vitesse de croissance à cinq ans (Effet total=0,26).

Filles Chez les filles, un faible poids de naissance était associé à une croissance du poids rapide à trois mois, relation qui peut être attribuée au phénomène de rattrapage pondéral. Il existait une relation directe — après prise en compte de la masse grasse — entre une faible vitesse de croissance du poids à trois mois et une augmentation des paramètres lipidiques (Effet direct=-0,19 [-0,35 ; -0,02]). Au total, l'association négative entre vitesse de croissance du poids à trois mois et métabolisme lipidique était cependant relativement faible (Effet total=-0,12 [-0,29 ; 0,06]), car une faible vitesse de croissance du poids

à trois mois est également associée à une moindre masse grasse au moment de l'adolescence, elle-même associée à une plus grande susceptibilité à l'augmentation des paramètres lipidiques.

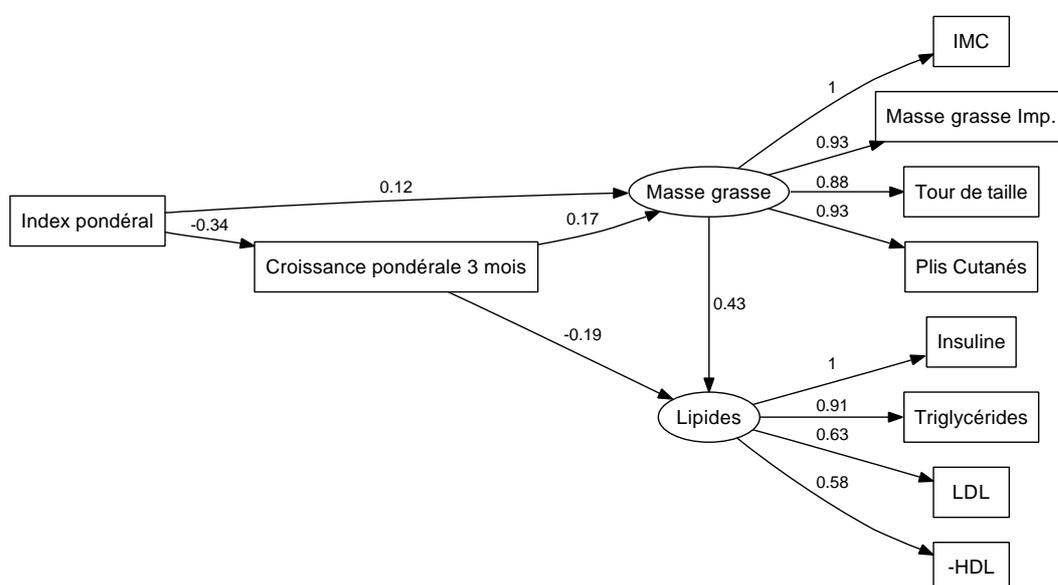


Figure 6.3: Résultats du modèle à équations structurelles entre naissance, croissance pondérale à trois mois et paramètres du métabolisme lipidique chez les filles; les doubles-flèches ont été omises.

À un an, la relation négative entre vitesse de croissance pondérale et métabolisme lipidique semblait atténuée, tandis que la relation positive avec la masse grasse semblait se renforcer, ce qui expliquait pourquoi l'effet total s'approchait de zéro. Enfin, ce phénomène s'accroissait avec la vitesse de croissance pondérale à cinq ans, la relation brute devenant positive entre la vitesse de croissance pondérale et l'insulinorésistance. L'effet total passait de -0,12 avec la vitesse à trois mois, à -0,09 à un an, et 0,14 à cinq ans.

Relations entre croissance précoce du poids et glycémie à l'adolescence

Nous n'avons pas observé de relation directe ou indirecte significative entre l'index pondéral ou la vitesse de croissance pondérale à trois mois et la glycémie à l'adolescence ni chez les garçons, ni chez les filles (Tableau 6.1). En revanche, une vitesse de croissance pondérale faible à cinq ans semblait associée à une augmentation de la glycémie chez les garçons comme chez les filles ; cette relation non significative le devenait lorsque l'on regroupait filles et garçons, avec un effet direct à $-0,19$ ($p=0,005$). L'effet total, après prise en compte de l'effet indirect passant par la masse grasse, s'avérait cependant proche de zéro.

6.2.3 Critères d'adéquation : évaluation de la qualité des modèles à équations structurelles

La qualité des modèles a été évaluée tout au long du processus de constitution des modèles, puisqu'elle guide l'arrivée au schéma final. Par ailleurs, la conservation d'un chemin causal direct entre deux variables était décidée au risque α de 20 % (explications en page 61).

Le tableau 6.2 récapitule un certain nombre de paramètres d'adéquation présentés dans les méthodes page 53.

En résumé, les paramètres d'ajustement sont plutôt bons pour les garçons, et corrects pour les filles. En effet, le RMSEA est systématiquement inférieur à 0,08 chez les garçons, tandis qu'il est fréquemment supérieur à 0,10 chez les filles. Cela pourrait provenir d'une moins bonne définition des variables latentes chez les filles : l'analyse de la matrice des résidus révélait en effet des difficultés d'adéquation à ce niveau. Le GFI et le NFI sont toutefois toujours supérieurs

Tableau 6.2: Paramètres d'adéquation des modèles à équations structurales pour l'ensemble des modèles d'analyse

	Garçons								
	3 mois ^a			1 ans			5 ans		
	G ^b	L ^c	P ^d	G	L	P	G	L	P
GFI	0.95	0.94	0.95	0.96	0.94	0.96	0.95	0.93	0.95
AGFI	0.90	0.89	0.90	0.92	0.90	0.92	0.90	0.89	0.90
p _{χ²}	0.08	0.08	0.05	0.14	0.18	0.19	0.04	0.02	0.04
RMSEA	0.067	0.055	0.077	0.058	0.042	0.050	0.076	0.066	0.080
IC _{95%} ^{sup}	0.119	0.091	0.129	0.112	0.081	0.107	0.125	0.100	0.132
p _{fit}	0.27	0.40	0.19	0.37	0.59	0.45	0.18	0.22	0.16
NFI	0.97	0.94	0.97	0.97	0.94	0.97	0.96	0.94	0.97
PNFI	0.64	0.69	0.60	0.65	0.75	0.65	0.69	0.71	0.60

	Filles								
	3 mois			1 ans			5 ans		
	G	L	P	G	L	P	G	L	P
GFI	0.93	0.92	0.93	0.93	0.92	0.92	0.94	0.92	0.93
AGFI	0.86	0.87	0.85	0.88	0.88	0.86	0.87	0.88	0.86
p _{χ²}	0.002	0.003	0.002	0.004	0.007	0.001	0.005	0.010	0.002
RMSEA	0.105	0.079	0.107	0.095	0.072	0.105	0.097	0.070	0.103
IC _{95%} ^{sup}	0.149	0.110	0.153	0.139	0.103	0.148	0.142	0.101	0.146
p _{fit}	0.02	0.07	0.02	0.05	0.13	0.02	0.05	0.16	0.02
NFI	0.93	0.91	0.94	0.94	0.91	0.93	0.94	0.92	0.94
PNFI	0.62	0.65	0.58	0.67	0.68	0.66	0.63	0.69	0.67

^aVitesse de croissance pondérale à trois mois^bGlycémie^cParamètres du métabolisme lipidique^dPression artérielle moyenne

à 0,90 dans les deux sexes, une valeur généralement admise comme indicateur de bon ajustement.

6.3 Discussion

6.3.1 En résumé

À partir de ces modèles, nous avons mis en évidence des relations significatives entre des paramètres de croissance pondérale prénatale et postnatale précoce et des paramètres cardiométaboliques à l'adolescence. Une fois encore, des différences importantes dans ces associations semblaient exister entre filles et garçons. Certaines de ces relations étaient indépendantes de la masse grasse atteinte à l'adolescence :

- la relation négative entre une faible corpulence à la naissance et une pression artérielle importante à l'adolescence chez les garçons,
- une relation négative entre croissance pondérale dans les premiers mois de vie et les paramètres du métabolisme lipidique chez les filles,
- une relation négative entre la vitesse croissance pondérale à cinq ans et la glycémie à l'adolescence.

6.3.2 Relations entre croissance pondérale précoce et pression artérielle ultérieure

Une relation négative entre poids de naissance et pression artérielle a été, à de nombreuses reprises, rapportée dans la littérature (Huxley et al., 2000; Lawlor et al., 2007). Dans notre population, ces résultats n'étaient retrouvés que

chez les garçons. Certaines études à la fois épidémiologiques et expérimentales semblent indiquer que cette relation négative pourrait en effet être prépondérante chez les hommes (Adair and Cole, 2003; Ojeda et al., 2008), mais toutes ne sont pas concordantes (Grigore et al., 2008; Huxley et al., 2000).

Une étude a ainsi rapporté que cette relation existait uniquement chez les hommes à 17 ans, mais chez les deux sexes à 30 ans (Huxley et al., 2000). Une autre plus récente, étudiant les effets de différentes périodes de croissance du poids sur l'hypertension artérielle à l'adolescence (14 – 16 ans), indiquait une absence de résultat significatif entre pression artérielle et poids de naissance ou croissance très précoce chez les filles, tandis que chez les garçons le poids de naissance et la croissance de la naissance à deux ans étaient liés négativement à l'hypertension artérielle alors que la croissance de huit à onze et de onze à seize ans étaient liées positivement (Adair and Cole, 2003).

Il existe également, dans la littérature, une discordance quant au lien entre la croissance postnatale et la pression artérielle ultérieure. Quelques études ne trouvent pas de relation significative (Huxley et al., 2000; Uiterwaal et al., 1997), souvent elles rapportent des relations positives (Hemachandra et al., 2007; Joglekar et al., 2007) et parfois des relations négatives (Adair and Cole, 2003; Cheung et al., 2000), tandis que, dans la nôtre, comme dans une autre précédemment (Law et al., 2002), il existait une relation indirecte, celle-ci étant liée à l'augmentation de la masse grasse provoquée par une croissance rapide à trois mois et cinq ans, surtout chez les garçons.

Des hypothèses physiologiques fortes permettent de soutenir les relations généralement retrouvées entre petit poids de naissance et pression artérielle élevée à l'âge adulte. Elle proviennent essentiellement d'études chez l'animal.

Une faible croissance intra-utérine est en effet associée à un nombre réduit de néphrons et à une augmentation de la pression artérielle à l'âge adulte (Barker et al., 2005; Schreuder and Nauta, 2007). Il semble de plus que le capital de néphrons soit déjà constitué dès la 36^e semaine de gestation. Les relations retrouvées entre une augmentation de la vitesse de croissance postnatale et l'augmentation de la pression artérielle pourraient essentiellement avoir lieu chez les sujets ayant une croissance relativement rapide pour leur poids de naissance, il en résulterait une sollicitation trop importante des néphrons en nombre plus faible (Huxley et al., 2000).

Un faible poids de naissance a également été mis en relation avec une diminution du diamètre des artéioles (Liew et al., 2008). L'atteinte rénale pourrait donc être associée à une altération structurelle de la microcirculation artériolaire.

De manière plus générale, les résultats ont, en effet, été attribués à l'hypothèse d'hyperfiltration. Selon cette hypothèse, proposée par Brenner et al., une réduction de la masse rénale entraînerait, chez l'adulte, une hyperfiltration glomérulaire associée à une hypertension au niveau des néphrons résiduels, d'où une augmentation de la taille glomérulaire pour maintenir une clairance rénale adéquate ; à terme, cette situation provoquerait une atteinte rénale avec hyperprotéinurie, hypertension systémique et sclérose du glomérule (Brenner et al., 1988)

En population générale, ce stade de gravité n'est bien sûr pas atteint à l'adolescence, mais des signes avant-coureurs semblent déjà présents. Nos données suggèrent que ce mécanisme pourrait survenir plus tôt chez les garçons. L'hypothèse la plus avancée serait la relative protection des filles, déjà mise en

évidence dans d'autres études (Adair and Cole, 2003), et qui pourrait être liée à la présence des estrogènes, qui les protègent également de l'hypertension avant la ménopause (Grigore et al., 2008; Ojeda et al., 2008). Ces résultats pourraient aussi être liés à la particularité de notre échantillon, puisque les pressions artérielles ont été mesurées alors que la plupart des enfants étaient en pleine puberté. Il semble, en effet, que les résultats retrouvés très généralement entre poids de naissance et hypertension artérielle ne soient pas significatifs au moment de la puberté par rapport à la pré- et la post-adolescence (Huxley et al., 2000; Li et al., 2006).

La programmation de l'axe corticotrope liée à une croissance intra-utérine restreinte est une autre hypothèse expliquant la relation entre petit poids de naissance et pression artérielle (Dwyer et al., 2008). En effet, dans une population sud-africaine particulièrement défavorisée de jeunes adultes, l'hypertension a été associée à une modification de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire en cas de faible croissance intra-utérine (Levitt et al., 2000). Cette réponse était augmentée, même en l'absence d'obésité. Des taux importants de glucocorticoïdes endogènes ou exogènes sont également associés à des augmentations de pression artérielle liées à des altérations du système hypothalamo-hypophysaire (Langley-Evans et al., 1996). Ces résultats semblaient indépendants du phénomène de rattrapage pondéral. Par ailleurs, l'accumulation de masse grasse n'était pas nécessaire à un effet d'une faible croissance prénatale sur l'élévation de la pression artérielle, ce qui semblait également être le cas dans notre population étant donné que le chemin indirect entre poids de naissance et pression artérielle passant par la masse grasse était très faible comparé à l'effet direct (0,04 *versus* -0,20).

6.3.3 Relations entre croissance pondérale précoce et insulino-résistance ultérieure

La relation entre croissance pondérale précoce et métabolisme lipidique ou diabète de type II est également discordante selon les études. Si beaucoup tendent à montrer qu'il existe un lien (Beltrand and Lévy-Marchal, 2008; Crowther et al., 2008; Eriksson et al., 2003a; Ong and Dunger, 2002), d'autres n'en ont pas mis en évidence comme Jeffery et al. qui ont montré que seul le poids atteint à huit ans était significativement corrélé à l'insulino-résistance à cet âge (Jeffery et al., 2006).

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas non plus les relations mises en évidence historiquement entre une faible croissance prénatale et un désordre des métabolismes glucidique ou lipidique (Barker, 1995). Nous pensons qu'une raison de cette discordance pourrait, comme pour la relation avec la PAM, être liée à l'âge d'étude des populations. En effet, la plupart des relations a été trouvée dans des cohortes d'adultes (Barker, 1995; Eriksson et al., 2002, 2003a).

Selon l'hypothèse de programmation foetale des maladies métaboliques, l'augmentation du risque chez les adultes nés de petit poids de naissance pourrait être liée à une diminution de la capacité du pancréas à répondre à des charges importantes en glucose (Eriksson et al., 2003a; Veening et al., 2003). Ainsi, les désordres glycémiques à jeun pourraient n'apparaître qu'à des âges relativement avancés, après une décompensation pancréatique favorisée par une phase prolongée d'insulino-résistance ou, chez l'enfant, dans les cas extrêmes de surcharge en glucose, comme par exemple en cas d'obésité sévère (McMillen

and Robinson, 2005). Le développement hépatique qui joue également un rôle important dans le métabolisme lipidique pourrait être concerné (Kajantie et al., 2008).

Dans une étude chez des adultes relativement jeunes (41 ans), la présence d'un diabète de type II était associée à un faible poids de naissance uniquement chez les sujets ayant une forte croissance postnatale jusqu'à 23 ans (Hyppönen et al., 2003).

Notre étude suggère quant à elle qu'une croissance postnatale du poids rapide dans les premiers mois de vie pourrait être associée à un meilleur profil lipidique chez les filles. Ces relations ne sont pas sans rappeler les résultats de David Barker et Johan Eriksson qui ont montré que les relations entre une faible croissance et le risque cardiovasculaire semblait se prolonger pendant la vie postnatale précoce, puisqu'une faible croissance dans la ou les deux premières années de vie était encore associée à une augmentation du risque cardiocirculatoire, tandis qu'un rattrapage pondéral après deux ans était associé positivement (Barker et al., 2005; Eriksson et al., 2003a; Kajantie et al., 2008).

Une autre étude chez des enfants âgés de sept ans a montré qu'un rattrapage pondéral était associé à une altération du métabolisme, surtout si celui-ci intervenait après l'âge de un an (Crowther et al., 2008). Les enfants subissant un rattrapage pondéral tardif avaient une plus forte sécrétion en insuline en réponse à une charge en glucose par rapport à ceux qui le subissaient avant un an. Une autre étude portant sur 117 adolescents obèses, répartis en trois groupes selon leur vitesse de croissance foetale ou postnatale, a montré que ceux qui étaient nés plus lourds et/ou avaient pris beaucoup de poids dans les deux pre-

mières années de vie étaient protégés de l'insulinorésistance (Bouhours-Nouet et al., 2008).

Selon l'hypothèse de plasticité développementale, Kajantie et al, a proposé qu'un moindre développement du foie pendant la vie fœtale pourrait entraîner une altération du métabolisme lipidique au cours de la vie postnatale, et donc une réponse inadéquate à une surcharge en graisse (Kajantie et al., 2008). Le développement hépatique — contrairement au développement rénal — n'étant pas terminé à la naissance, cela expliquerait pourquoi les relations entre croissance faible et risque cardiométabolique se poursuivent en postnatal contrairement aux relations avec la pression artérielle.

Le fait que la relation entre la vitesse de croissance pondérale et la glycémie à l'adolescence n'apparaisse qu'avec la vitesse de croissance à cinq ans n'a pas été décrit. Nous nous attendions à ce que, comme pour le métabolisme lipidique chez les filles, ce phénomène soit retrouvé dans les premiers mois de vie, sachant que le gain de poids plus tardif est généralement associé à une diminution de l'insulino-sensibilité (Crowther et al., 2008). Savoir si c'est un effet particulier observé dans notre échantillon ou une relation plus générale nécessite la réplication de nos résultats.

Chez les garçons, le niveau d'insulinorésistance semble uniquement associé au développement de leur masse grasse. Forsén et al en 2004 sont parmi les seuls à avoir également étudié les relations séparément selon le sexe. Ils ont montré que les femmes qui avaient été victimes d'un infarctus avaient une croissance différente par rapport aux hommes (Forsén et al., 2004). Selon eux, les filles seraient moins sensibles à une sous-nutrition *in utero* et plus aptes à un rattrapage de croissance.

Deux autres hypothèses peuvent être proposées pour expliquer la différence dans les corrélations observées entre filles et garçons. La première est que, du fait de l'exacerbation de l'insulinorésistance durant la puberté et de la plus grande maturité des filles pour un âge donné, l'effet pourrait être plus facilement détectable chez elles. La deuxième serait un effet de mécanismes spécifiques mis en jeu lors du « rattrapage pondéral » que l'on n'observe que chez les filles dans notre échantillon et comme dans d'autres études (Hack et al., 2003).

Quoi qu'il en soit, l'effet global observé dans notre échantillon pourrait traduire une relative protection des filles contre l'insulinorésistance liée à l'accumulation précoce de la masse grasse.

6.3.4 Points forts et limites spécifiques

La méthodologie que nous avons utilisée a permis, dans un premier temps, par l'utilisation des variables latentes, de réduire l'information. Il s'agit en effet d'une des forces de ces modèles que de pouvoir intégrer ce type de variables. Ensuite, il s'agit d'un moyen graphique et qui permet d'individualiser concrètement les effets directs et indirects.

L'utilisation des modèles à équations structurelles possède également certaines limites. En effet, ces modèles nécessitent théoriquement un grand échantillon pour assurer le bon comportement du modèle. Cependant, les critères d'adéquation étaient relativement satisfaisants, et un effectif d'une centaine de sujets convient lorsque les hypothèses de normalité sont respectées, ce qui était le cas sur nos données.

6.4 Conclusion

Pour conclure, nos résultats, associés aux données de la littérature, suggèrent qu'une croissance prénatale et/ou postnatale précoce ralentie pourrait affecter le développement rénal (surtout en prénatal), hépatique (surtout en postnatal), voire pancréatique. Dans un environnement postnatal de sollicitation de ces organes, un développement excessif de la masse grasse semble potentialiser les désordres cardiométaboliques. Les filles semblent cependant bénéficier d'une relative protection à ces désordres métaboliques induits par la masse grasse lorsque leur vitesse de croissance dans les premiers mois de vie est rapide. Ce phénomène n'est pas retrouvé ultérieurement. Les vitesses de croissance à trois mois et trois ans ne sont pas corrélées, ce qui laisse suggérer que les mécanismes postnataux initiaux et plus tardifs seraient différents. Nos résultats semblent indiquer que le rattrapage pondéral après un petit poids de naissance pourrait être non délétère sur le risque cardiométabolique s'il a lieu dans les premiers mois de vie, malgré l'augmentation de la masse grasse qui lui est associée.

Chapitre 7

Relations entre anthropométrie des parents et croissance staturο-pondérale de leur enfant de la naissance à sept ans¹

7.1 Introduction et objectif spécifique

Nous avons mis en évidence des périodes dans l'enfance plus ou moins associées à la quantité de masse grasse (Chapitre 5), ainsi qu'aux facteurs de risque cardiométabolique à l'adolescence (Chapitre 6). Pour comprendre ces associations, il est nécessaire de mener des recherches sur les déterminants spécifiques de ces périodes de croissance. Le facteur le plus constamment associé à un poids excessif chez les enfants est un excès de poids chez les parents. Il nous a donc

¹Article en annexe B, page 209

semblé important d'examiner comment les caractéristiques des parents étaient associées à la vitesse de croissance du poids et de la taille de leur enfant dans les différentes phases de croissance identifiées.

Depuis longtemps, les chercheurs se sont intéressés aux relations entre les caractéristiques des parents et celles de leurs enfants. Une étude datant de 1954 rapportait déjà des relations entre la taille des parents et le poids de naissance d'enfants provenant de deux maternités anglaises de respectivement 1028 et 506 nouveau-nés non prématurés, avec des corrélations plus importantes avec la taille de la mère (Cawley et al., 1954). Cette étude a aussi étudié la relation entre la taille des parents et la vitesse de croissance pondérale jusqu'à deux ans, montrant à nouveau des liens plus forts entre la taille de la mère, par comparaison à la taille du père, sur la croissance pondérale de leur enfant.

Plus récemment, des études se sont également intéressées aux relations entre anthropométrie des parents et IMC des enfants (Safer et al., 2001; Smith et al., 2007; Stunkard et al., 1999; Whitaker et al., 2000). Les relations avec la croissance des enfants ont pour le moment été peu étudiées, que ce soit avec la croissance du poids (Cawley et al., 1954) ou de la taille (Griffiths et al., 2007); aucune ne portait à la fois sur la croissance de la taille et du poids en relation avec les caractéristiques morphologiques des deux parents.

Objectif L'objectif était donc d'étudier les relations entre, d'une part, l'IMC ou la taille des parents, et, d'autre part, la croissance du poids ou de la taille de leurs enfants entre 0 et 7 ans.

7.2 Résultats

Pour cette analyse, seuls les enfants pour lesquels le poids et la taille des deux parents n'étaient pas manquants ont été sélectionnés. Aucun paramètre n'était significativement différent entre ces enfants et ceux non sélectionnés.

7.2.1 Indice de masse corporelle des parents et croissance précoce du poids des enfants

L'IMC maternel était associé positivement au poids de naissance et à l'index pondéral à la naissance (Figure 7.1), tandis que l'IMC du père ne l'était pas significativement. Une augmentation de 1 kg/m^2 de l'IMC de la mère et du père était associée à une augmentation respective de $0,097 \pm 0,04 \text{ kg/m}^3$ ($p=0,01$) et $0,046 \pm 0,05 \text{ kg/m}^3$ ($p=0,34$) de l'index pondéral. L'IMC des deux parents était associé à celui de leur enfant à l'âge de neuf mois ($0,055 \pm 0,03 \text{ kg/m}^2$ par unité d'IMC de la mère [$p=0,04$] et $0,069 \pm 0,03 \text{ kg/m}^2$ par unité d'IMC du père [$p=0,04$]). Seul celui de la mère était significativement associé à l'IMC de l'enfant à deux ans, mais les estimations des effets étaient relativement voisins pour les deux parents.

La vitesse de croissance du poids à trois mois était associée positivement à l'IMC du père uniquement ($1,9 \pm 2,3 \text{ g/mois}$ par unité d'IMC de la mère [$p=0,39$] et $5,7 \pm 2,8 \text{ g/mois}$ par unité d'IMC du père [$p=0,04$], Figure 7.2). Entre six mois et trois ans, les IMC parentaux n'étaient pas associés significativement à la vitesse de croissance des enfants. À partir de quatre ans, il apparaissait une relation entre l'IMC maternel et la vitesse de croissance pondérale des enfants. Même si les interactions avec le sexe de l'enfant n'étaient pas significa-

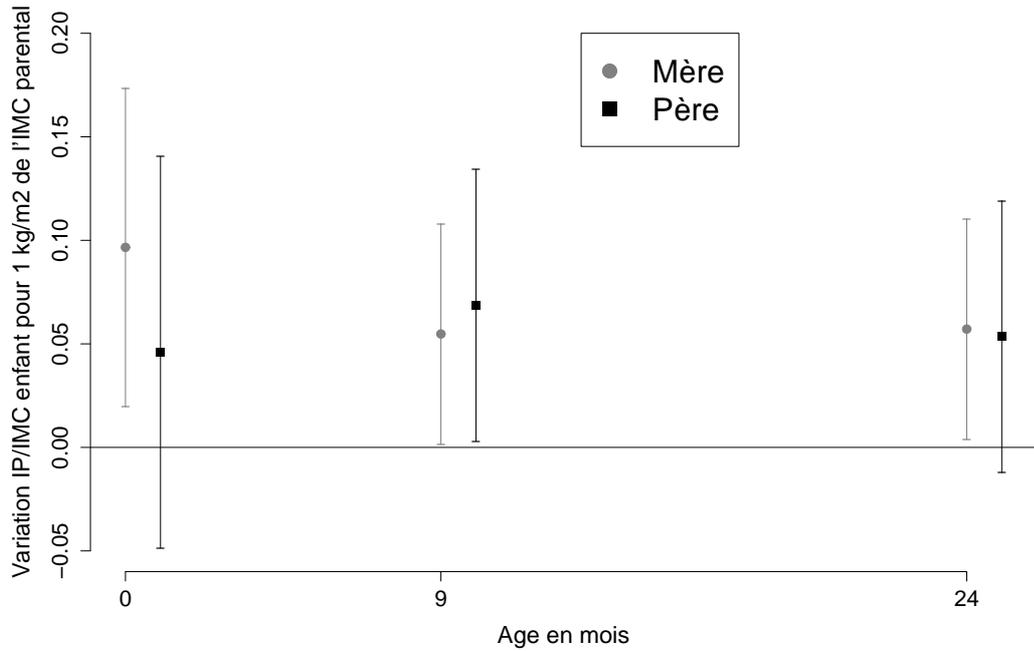


Figure 7.1: Relation entre Indice de Masse Corporelle des parents et index pondéral des enfants à la naissance et Indice de Masse Corporelle des enfants à neuf mois et à deux ans (N=235)

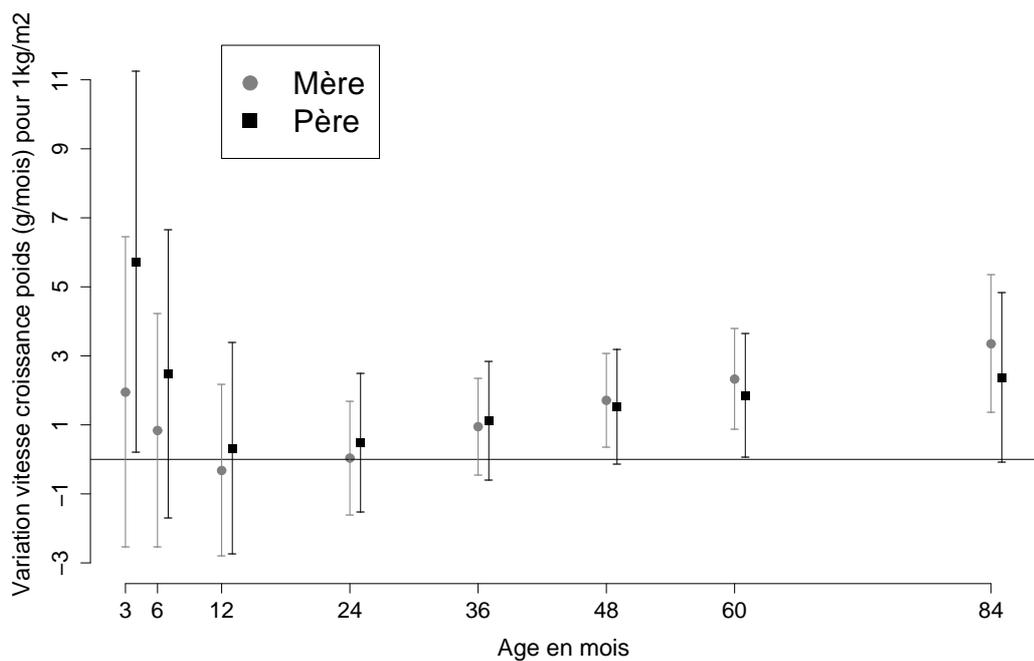


Figure 7.2: Relation entre Indice de Masse Corporelle des parents et vitesses de croissance du poids des enfants entre trois mois et sept ans (N=235)

tives, l'IMC de la mère semblait contribuer davantage à la vitesse de croissance pondérale des filles à partir de trois ans (Figure D.4 en annexe page 237). À sept ans, la différence entre les coefficients des deux parents était $2,9 \pm 2,3$ g/mois/IMC parental ($p=0,22$) chez les filles et $0,13 \pm 0,22$ g/mois/IMC parental ($p=0,95$) chez les garçons. À cet âge, les IMC des parents expliquaient 7% de la variabilité de la vitesse de croissance pondérale.

Les IMC des parents n'étaient pas associés significativement à la taille des enfants au cours de l'enfance, ni à leur vitesse de croissance staturale sur toute la période étudiée. On peut donc admettre que les relations décrites ci-dessus entre IMC parentaux et croissance pondérale ne sont pas attribuables à la croissance staturale.

7.2.2 Taille des parents et croissance précoce de la taille des enfants

La taille des enfants à la naissance, à neuf mois et à deux ans était associée positivement à la fois à la taille du père et à celle de la mère (Figure 7.3), excepté à neuf mois où la taille du père n'était pas liée significativement à la taille des enfants.

La taille maternelle était associée positivement à la vitesse de croissance de la taille de leur enfant au cours des six premiers mois de vie (Figure 7.4), tandis que la taille paternelle n'était pas associée significativement ($0,12 \pm 0,05$ cm/mois pour une différence de 10 cm de la taille maternelle [$p=0,02$] et $0,02 \pm 0,05$ cm/mois pour une différence de 10 cm de la taille paternelle [$p=0,68$]). La vitesse de croissance staturale à un an n'était pas associée si-

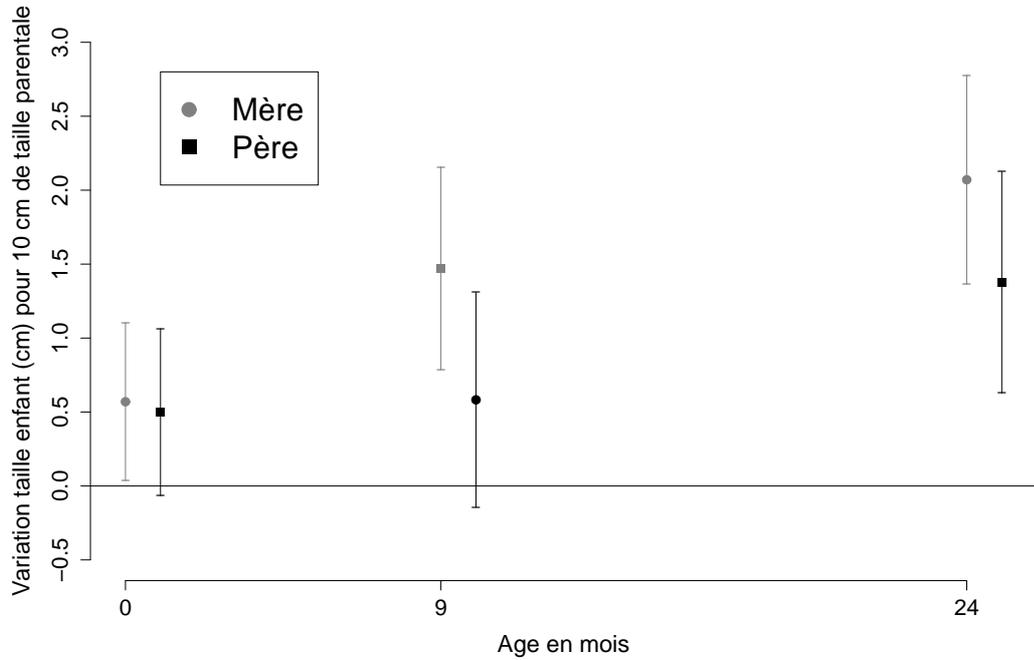


Figure 7.3: Relation entre taille des parents et taille des enfants à la naissance, à neuf mois et à deux ans (N=235)

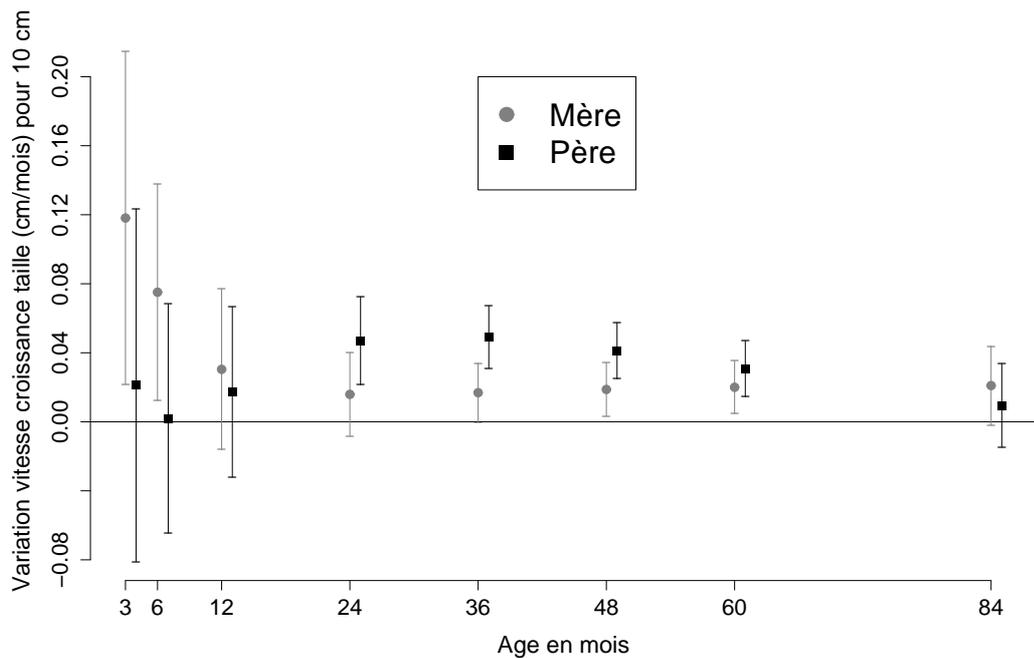


Figure 7.4: Relation entre taille des parents et vitesses de croissance de la taille des enfants entre trois mois et sept ans (N=235)

gnificativement à la taille des parents. Entre deux et cinq ans, la vitesse de croissance staturale était fortement associée à la taille du père, tandis que les relations avec la taille de la mère étaient plus faibles et n'apparaissaient qu'à partir de quatre ans (p de la différence de contribution=0,02 à trois ans et 0,08 à quatre ans). À quatre et cinq ans, les tailles des parents expliquaient à elles-deux respectivement 16% et 11% de la variabilité de la vitesse de croissance staturale à cet âge.

7.3 Discussion

7.3.1 En résumé

En résumé, les tailles de chacun des parents étaient associées à la taille de leur enfant à la naissance, tandis que seul l'IMC maternel était associé significativement à l'index pondéral de naissance. Dans les six premiers mois de vie, la vitesse de croissance de la taille était corrélée à la taille de la mère, et la vitesse de croissance du poids à l'IMC du père. Entre deux et cinq ans, la vitesse de croissance staturale était beaucoup plus corrélée à la taille du père, tandis que la vitesse de croissance pondérale l'était plus à l'IMC de la mère.

Depuis longtemps les chercheurs se sont intéressés à l'importance des déterminants parentaux sur le poids et la taille des enfants (Cawley et al., 1954; Harvey et al., 2007; Leger et al., 1998; Magnus et al., 2001; Safer et al., 2001). Mais la principale origine (génétique, épigénétique ou environnementale) de ces relations reste difficile à évaluer. Il est généralement admis que la croissance de la taille est majoritairement gouvernée par des facteurs génétiques (Haus-

pie et al., 2004; Palmert and Hirschhorn, 2003; Silventoinen et al., 2003) — excepté en cas de restriction alimentaire sévère — tandis que la croissance du poids semble plus influencée par des différences environnementales, même si les facteurs génétiques sont encore majeurs au cours de la petite enfance (Haworth et al., 2008; van Dommelen et al., 2004).

7.3.2 Croissance de la taille

Comme souligné dans la littérature, l'association entre la taille du père et celle du nouveau-né est un argument en faveur d'une régulation génétique de la croissance foetale (Knight et al., 2005). Le gène le plus impliqué au cours de la vie foetale est celui qui code pour l'IGF-II (Insulin-like Growth Factor II) qui est un gène soumis à empreinte² (O'Dell and Day, 1998; Ong et al., 2004a). Le gène *IGF2* a été montré comme essentiel pour une croissance embryonnaire normale. Concernant la contribution de la taille maternelle à la taille à la naissance, il est impossible de déterminer la part respective de la restriction liée à la taille de l'utérus de la part du patrimoine génétique.

La taille des parents influence de façon majeure la taille finale de leur enfant et la stature maternelle serait la plus prédictive chez des enfants nés petits pour leur âge gestationnel (Leger et al., 1998). Notre étude semble montrer que les influences parentales du père et de la mère sur la vitesse de croissance de la taille de leur progéniture semblent dépendre de l'âge de l'enfant. En effet, les associations étaient plus fortes avec la taille de la mère durant les premiers mois de vie, et avec celle du père après deux ans. En admettant que la génétique prend une part importante dans ces associations, cette relation « en miroir »

²Inactivation de l'allèle d'un gène provenant d'un des parents

pourrait souligner l'existence de mécanismes biologiques dans la régulation de la croissance qui feraient alterner l'expression des gènes paternels et maternels dans la croissance osseuse, voire dans la croissance d'autres tissus.

Les principaux gènes impliqués dans la croissance sont soumis à empreinte *in utero* et ont donc une expression différentielle selon que l'allèle provient du père ou de la mère. Toutefois, des modifications d'expression liées à des mécanismes épigénétiques durant la période postnatale peuvent aussi intervenir (van Burk et al., 2006). De très nombreux gènes sont impliqués dans le contrôle de la croissance staturale comme le montrent deux récentes études « genome-wide³ » (Lettre et al., 2008; Weedon et al., 2008); cependant, ces études concluent sur le fait que peu de gènes ont jusqu'à présent été découverts, puisque la dizaine de gènes mise en évidence n'explique qu'une part très faible de la variance de la taille adulte. Notre étude suggère que l'on doit tenir compte d'influences spécifiques de l'âge dans la recherche de déterminants génétiques de la croissance staturale.

On ne peut exclure l'effet de facteurs environnementaux sur la croissance staturale postnatale. La manière dont l'« alimentation » et l'« activité physique » partagées peuvent promouvoir la croissance staturale au moment de périodes spécifiques nécessite d'autres études.

7.3.3 Croissance du poids

La relation entre l'IMC maternel — et non paternel — et l'index pondéral de l'enfant à la naissance illustre l'impact prépondérant de l'environnement intra-

³Études « Génome-entier » : consiste à tester la liaison pour tous les marqueurs génétiques disponibles

utérin maternel sur la croissance foetale. D'une part, la croissance intra-utérine est contrainte par le volume de l'utérus et d'autre part, le statut nutritionnel de la mère au cours de la grossesse pourrait déterminer la quantité de glucose et autres nutriments que le fœtus reçoit *via* le placenta (Gluckman and Hanson, 2004; Heude et al., 2007; Kral et al., 2006).

Dans ce contexte, on peut ainsi imaginer que la part génétique de la croissance pondérale du père ou de la mère pourrait s'exprimer plus nettement après la naissance (Ong et al., 2004a; van Burk et al., 2006). Nous n'avons pas mis en évidence le rôle indépendant de l'IMC paternel sur l'index pondéral à la naissance, mais la contribution paternelle apparaissait prépondérante sur la croissance pondérale très précoce. Cette relation différentielle entre les deux parents a déjà été soulignée dans des études distinctes (Griffiths et al., 2007; Knight et al., 2005; Vella et al., 2008). Par conséquent, la contribution de l'IMC paternel à l'IMC de l'enfant à neuf mois rejoignait celle de la mère. Contrairement aux résultats de Griffiths et al. (Griffiths et al., 2007), l'IMC maternel n'était pas associé à la croissance pondérale dans les trois premières années de vie, confirmant que les relations entre IMC maternel et poids de l'enfant seraient plus faibles durant les deux premières années de vie en comparaison de ce qu'elles étaient avant la naissance (Stunkard et al., 1999).

L'influence prépondérante de l'IMC paternel n'est probablement pas liée à des facteurs environnementaux partagés avec le nouveau-né, mais plutôt au fait que les gènes paternels qui n'ont pu être exprimés *in utero* en raison de l'effet prépondérant de l'environnement maternel et, en particulier, de la contrainte spatiale, pourraient l'être après l'accouchement. Les gènes maternels pourraient

avoir, quant à eux, en partie exercé leur effet au cours du développement intra-utérin.

L'IMC maternel était associé à la vitesse de croissance du poids à partir de trois ans. On peut avancer que cette association serait en rapport avec une augmentation de l'influence de l'environnement et des comportements partagés à partir de cet âge. Il a été montré que les parents jouaient un rôle important dans les comportements alimentaires de leur enfant (Fulkerson et al., 2002), notamment dans la détermination des préférences alimentaires (Ong et al., 2004a). En particulier, la préférence pour les aliments gras à l'âge de 3-5 ans serait associée à l'adiposité des parents (Benton, 2004). On peut supposer qu'en moyenne les mères auraient un rôle prépondérant, passant généralement plus de temps que le père à interagir avec l'enfant, notamment autour de son alimentation et à influencer ainsi son comportement alimentaire (Pardi et al., 2002). Cependant, cette plus forte association avec l'IMC maternel que paternel n'est pas systématiquement retrouvée (Whitaker et al., 2000); cela pourrait être lié au degré d'implication du père par rapport à la mère dans les différentes populations d'étude. La contribution de l'IMC maternel semblait prépondérante chez les filles, mais l'interaction n'était pas statistiquement significative. Il pourrait là encore s'agir de facteurs comportementaux plus particulièrement partagés entre mères et filles ou d'effets biologiques dépendant du sexe.

7.3.4 Points forts et limites spécifiques

Contrairement aux nombreuses études qui ont étudié les relations entre paramètres des parents et devenir des enfants, nous disposons de données

parentales mesurées par un personnel formé. Cela est particulièrement rare pour les données paternelles qui sont généralement rapportées.

Une première limite spécifique à cette analyse des relations entre paramètres parentaux et croissance des enfants vient du fait que le poids des parents n'a pas été mesuré au moment de la conception, mais au moment de l'étude FLVS II, lorsque les enfants avaient déjà entre 8 et 17 ans. Cependant, cela laisse peut-être le temps aux effets de l'environnement partagé d'apparaître ; d'autre part, il existe un fort « tracking⁴ » de l'IMC au cours de la vie, et un ajustement sur l'âge des enfants dans les analyses ne modifiait pas les résultats. Bien sûr, cette limite ne s'applique pas aux relations avec la taille, car celle-ci ne varie pas chez l'adulte relativement jeune. Une deuxième limite est que l'effectif de notre échantillon était trop faible pour pouvoir détecter des différences de contributions entre les parents. Cependant, la stratification des analyses sur le sexe nous a permis de mettre en évidence des contributions peut-être un peu supérieures entre mère et filles.

Une difficulté générale liée aux comparaisons des relations entre père ou mère est le problème de non paternité. Dans l'étude FLVS, un soin particulier a été porté à identifier, parmi les élèves vivant au foyer, les pères biologiques. Ceci reposait cependant sur la déclaration des parents et ne lève pas la difficulté des fausses paternités non reconnues ou non connues. Cependant, comme certaines des relations que nous avons observées sont plus importantes avec le

⁴trajectoire, continuité : tendance de l'IMC des individus à suivre, au cours de la vie, une courbe d'IMC parallèle aux autres, de sorte qu'un individu appartenant à une population donnée ayant un IMC élevé à 20 ans se trouve à nouveau dans la distribution haute de l'IMC à 50.

père qu'avec la mère, il est peu probable que le problème des fausses paternité affecte beaucoup nos résultats.

7.4 Conclusion

Nous avons montré l'existence de périodes successives de la naissance à sept ans durant lesquelles les croissances staturale et pondérale avaient des associations préférentielles avec l'anthropométrie du père ou de la mère. Nos résultats demandent à être confirmés sur d'autres populations, mais pourraient avoir des implications majeures, notamment pour les études de déterminants génétiques de la croissance.

Discussion générale

Synthèse

Nos analyses ont permis d'évaluer les prévalences de certains paramètres cardiométaboliques dans une population générale d'enfants français et de mettre en évidence, dès l'enfance, une relation entre une distribution abdominale des graisses et certains facteurs de risque cardiométabolique.

Elles nous ont aussi permis de confirmer qu'il existait, dès l'adolescence, un lien entre la croissance pondérale pré- et postnatale précoce et certains paramètres prédisposant aux maladies cardiométaboliques de l'adulte.

Plus particulièrement, nous avons apporté à la communauté scientifique de fortes présomptions sur l'existence de périodes de susceptibilité, au cours de la petite enfance, durant lesquelles la prise de poids semble davantage liée à la masse grasse ultérieure. En revanche, la croissance pondérale prénatale et postnatale très précoce était associée négativement au risque cardiométabolique, probablement par un phénomène de plus grande susceptibilité en cas de prise de poids tardive chez les enfants nés petits ou ne rattrapant pas rapidement.

Cette mise en évidence repose sur l'utilisation d'une modélisation de la croissance des enfants, à partir de données des carnets de santé et des données de l'étude FLVS I, qui nous a permis d'obtenir une estimation des vitesses de croissance instantanées des enfants.

Enfin, nos résultats sur la recherche de déterminants de la prise de poids et de taille précoce montrent qu'il semble exister un effet parental, même si les parts respectives de la génétique et de l'environnement restent encore à déterminer.

Points forts et limites partagés par les différentes analyses

Les points forts et les limites propres à chaque analyse ont été mentionnés dans chacun des chapitres correspondants. Nous avons figuré ici ceux qui sont communs à l'ensemble des résultats.

Représentativité de la population

Nous ne prétendons pas avoir, dans notre étude, un échantillon représentatif de la population des enfants français. Tout d'abord, les enfants ont été recrutés dans deux petites villes situées au nord de la France, Fleurbaix et Laventie (Pas-de-Calais). De plus, les enfants ont suivi à l'école, durant la première partie de l'étude, un programme d'éducation nutritionnelle durant cinq années.

Les personnes recrutées lors de la deuxième partie de l'étude FLVS II sont celles qui ont acceptées de poursuivre l'étude longitudinale. La prévalence du

surpoids des enfants de FLVS II (8,0%) était d'ailleurs inférieure à celle des enfants de FLVS I (13,5 %) et à celle décrite dans d'autres populations d'enfants français contemporains (Peretti and Castetbon, 2004; Rolland-Cachera et al., 2002).

Nous pensons cependant que, en dépit de ces limites, les prévalences ainsi que les corrélations reportées au cours de cette thèse représentent une estimation minimum des estimations réelles, en raison d'une sous-représentation des « extrêmes ». Reste que le risque attendu d'une telle sélection est une perte de puissance, parfois préjudiciable pour l'interprétation des résultats. Celle-ci peut être accentuée par la perte de sujets liée aux différentes sélections, ainsi que par l'absence de mesures exactes de la masse grasse.

Précision des mesures

En effet, une limite de l'étude est que l'adiposité est estimée par des paramètres anthropométriques, qui sont moins précis que des techniques plus sophistiquées, telles que l'absorption bi-photonique à rayons X, connue sous le nom de DXA⁵ (Brodie et al., 1998). Cependant, cette méthode est difficilement applicable à de larges études épidémiologiques. En population générale, l'impédancemétrie donne de bons résultats (Kettaneh et al., 2005; Tyrrell et al., 2001), le tour de taille est considéré comme un bon marqueur de l'adiposité abdominale chez les enfants (Daniels et al., 2000) et la somme des plis comme un bon indicateur de l'adiposité sous-cutanée (Durnin and Womersley, 1974; Gutin et al., 1996; Lean et al., 1996).

⁵Dual X-ray Absorptiometry : méthode basée sur l'atténuation différentielle des rayons X selon que le tissu soit mou ou minéral, permettant l'estimation de la masse totale et de la masse maigre. C'est la méthode de référence pour la mesure de la composition corporelle.

Implications de ces résultats

L'implication de nos résultats d'un point de vue de la santé publique est importante. La prévalence de l'obésité précoce de l'enfant ne cesse de progresser dans l'ensemble des pays industrialisés et en voie de développement, sans que l'on comprenne réellement quelles en sont les raisons, même si certaines données semblent toutefois suggérer que l'évolution de la prévalence de l'obésité atteindrait un plateau (Ogden et al., 2006), notamment en France (Péneau et al., 2008). Nos résultats montrent que, dès l'âge de 8 – 17 ans chez des enfants nés dans les années 1980, la masse grasse et sa répartition sont associées à des facteurs de risque cardiométabolique. C'est la raison pour laquelle il est essentiel de connaître quels sont les facteurs influençant le développement précoce de la masse grasse et des facteurs cardiométaboliques associés.

Nos résultats suggèrent l'existence de fenêtres d'exposition modulant les risques de développer un excès de masse grasse et le risque cardiométabolique. L'étape suivante reste la détermination des facteurs pouvant expliquer ces relations, en cherchant les facteurs pouvant influencer à la fois la croissance précoce et la santé ultérieure. Pour la croissance des premiers mois de vie, le plus étudié pour le moment est probablement le type d'allaitement et la composition nutritionnelle de l'alimentation précoce. Nous avons montré que les facteurs anthropométriques des parents étaient également associés à des différentiels de croissance au cours de la vie, mais nos données ne permettent pas de dissocier la part génétique de la part environnementale. Il faudrait déterminer ensuite quelles composantes environnementales modifiables sont susceptibles d'interagir avec la croissance. Enfin, sur le contrôle génétique de la croissance, nos

résultats suggèrent l'identification d'expressions géniques différentielles selon l'âge de la vie.

Des recommandations ?

« Au vu de ces résultats, que pourriez-vous proposer comme recommandation(s) ? » est une question souvent posée à la prise de connaissance de ces résultats. Bien que cruciale d'un point de vue de santé publique, elle n'en est pas moins embarrassante. En effet, les associations mises en évidence ici ne permettent pas, seules, de conclure sur un lien causal. De plus, les relations que nous mettons en évidence sont essentiellement descriptives, et comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, il existe encore assez peu de données sur des facteurs environnementaux ou génétiques pouvant influencer ces relations. Le risque dans la sur-interprétation de ces résultats est celui selon lequel il faudrait limiter la croissance pondérale des enfants dans les premiers mois de vie. La croissance pondérale rapide à trois mois est certes associée à plus de masse grasse ultérieurement, mais elle l'est également à des concentrations plasmatiques plus faibles des paramètres lipidiques à l'adolescence chez les filles. Cela suggère qu'une croissance faible en période postnatale précoce est susceptible, comme en prénatal, d'altérer le développement d'organes qui ne sont pas totalement fonctionnels à la naissance. Par ailleurs, nous ne connaissons pas ses effets potentiellement bénéfiques sur d'autres aspects de santé tel que le développement psychomoteur. Quoi qu'il en soit, il ne semble pas recommandé de limiter la croissance pondérale entre un et deux ans, car celle-ci semble influencer la taille et moins les paramètres de masse grasse à l'adolescence.

Une étude a, par ailleurs, montré qu'une alimentation enrichie en nutriments, donnée dans le but de favoriser un rattrapage pondéral, était associée à une augmentation de la pression artérielle (Singhal et al., 2007). Il ne semble donc pas approprié, selon ces résultats, de forcer la croissance des enfants nés petits pour un âge gestationnel. La question de faire rattraper le retard pondéral aux nouveau-nés de faible corpulence reste cependant posée. En effet, il semble exister à la fois des bénéfices (diminution des maladies cardiovasculaires, du diabète de type II), mais également des risques (augmentation de la pression artérielle, augmentation de la masse grasse). Cela incite à poursuivre les études « vie entière » afin de s'assurer de ce qui est le plus adapté. En revanche, dès l'âge de 3 – 4 ans, des mesures doivent être envisagées devant une prise de poids très rapide pour éviter la sédentarité (par exemple, en limitant le nombre d'heures passées devant la télévision (Epstein et al., 2008)) et favoriser une alimentation riche en fruits et légumes (Dubois et al., 2007).

Perspectives

Améliorer les aspects de modélisation

Algorithmes

Pour répondre à notre objectif sur les effets de la croissance sur des paramètres de santé ultérieure, conditionnellement à nos données hétérogènes en qualité et en quantité, la méthodologie utilisée consistant à effectuer une modélisation des évolutions du poids et de la taille en fonction du temps nous est apparue comme la plus adaptée. Nous devons cependant rappeler que la qualité

des données est essentielle en épidémiologie, et le choix d'un recueil prospectif de données doit être privilégié. De plus, la méthode employée présente des imperfections : nous n'avons pas pris en compte la qualité des estimations — évaluée par la variance intra-sujet des vitesses de croissance — de la première étape de la modélisation, pour des raisons calculatoires. Cependant, cette composante de la variance était notablement inférieure à la variance inter-sujets, ce qui permet de ne pas discréditer les relations observées.

De même, nous n'avons pas utilisé de modèles non linéaires à effets mixtes, également pour des problèmes calculatoires ; cependant, des méthodes qui améliorent nettement les propriétés des estimateurs, ainsi que les propriétés de convergence, ont récemment été développées. Il serait intéressant de valider prochainement le modèle et les résultats, à l'aide de ces nouvelles méthodes. Nous prévoyons l'utilisation de Monolix⁶, un logiciel fonctionnant sous Matlab et développé initialement pour résoudre des modèles de pharmacocinétique-pharmacodynamie, très souvent non linéaires. Ce module permet de résoudre ce type de modèles mixtes, en améliorant la prise en compte de multiples coefficients aléatoires, grâce à une méthode reposant sur l'algorithme SAEM⁷.

Modélisation de l'évolution de l'IMC avec l'âge

Il aurait également été complémentaire de modéliser l'évolution de l'IMC avec l'âge. Cependant, la modélisation de celui-ci est plus complexe, notamment car son évolution au cours du temps entre la naissance et douze ans

⁶<http://www.monolix.org/>

⁷Version stochastique de l'algorithme EM — processus itératif fait d'une alternance de deux étapes : Calcul d'Espérance puis Maximisation — basée sur une approximation exacte de la vraisemblance, et non sur une linéarisation du modèle comme c'est le cas actuellement dans la plupart des logiciels d'analyse statistique, notamment dans SAS et dans R

— présentée en introduction (Figure 2, page 4) — n'est pas monotone. Elle était envisageable, là-encore par des modélisations à effets mixtes et/ou par morceaux au cours du temps, afin de déterminer par exemple la date du rebond d'adiposité. Le nombre de mesures dont nous disposions était cependant insuffisant.

Recherche de déterminants de la croissance

Nos résultats ont permis d'établir des fenêtres de susceptibilité au cours desquelles le risque de surpoids et celui de développer une prédisposition à des maladies cardiométaboliques étaient modifiés. Il existe peu de données dans la littérature sur les facteurs qui influencent la croissance dans les premières années de vie. Nous avons vu que l'anthropométrie des parents semblait jouer un rôle, mais les aspects génétiques et environnementaux sont difficiles à séparer dans une telle population. Les études de jumeaux fournissent des estimations de l'héritabilité de la corpulence et de la taille à en moyenne 50 à 60 % (van Burk et al., 2006; van Dommelen et al., 2004), parfois plus pour la taille (Silventoinen et al., 2003). Le rôle de la nature de l'allaitement est également un facteur qui pourrait influencer la croissance, mais cela n'a pu être étudié à partir de nos données. Des études récentes tendent à montrer qu'effectivement l'allaitement maternel serait associé à un IMC plus faible à un âge ultérieur (Arenz et al., 2004); il aurait également un effet protecteur sur le développement du pourcentage de masse grasse particulièrement parmi les enfants dont la vitesse de croissance pondérale est la plus rapide dans les premiers mois de vie (Karaolis-Danckert et al., 2007). D'autres facteurs pourraient intervenir tels

que la glycémie maternelle, des facteurs d'exposition comme le tabagisme, l'âge aux premiers pas, le type et la diversification alimentaire, etc. Ces premiers résultats incitent à développer ce type d'analyses. L'étude EDEN⁸, qui a pour objectif d'étudier les déterminants précoces sur le développement et la santé de l'enfant, offre cette opportunité. A plus long terme, l'étude ELFE⁹, prévue pour débuter en 2010, devrait également permettre de répondre à beaucoup de ces questions, grâce au suivi d'une cohorte de 20000 nouveau-nés jusqu'à leurs 20 ans.

Les épidémiologistes disposent d'un matériel de grande qualité pour confirmer prochainement nos résultats et répondre à certaines des questions posées par cette thèse.

⁸Étude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'Enfant

⁹Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

Bibliographie

- L. S. Adair. Child and adolescent obesity : epidemiology and developmental perspectives. *Physiol Behav*, 94(1) :8–16, Apr 2008. doi : 10.1016/j.physbeh.2007.11.016. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.016>.
- L. S. Adair and T. J. Cole. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension*, 41(3) : 451–456, Mar 2003. doi : 10.1161/01.HYP.0000054212.23528.B2. URL <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000054212.23528.B2>.
- G. Ailhaud, F. Massiera, P. Weill, P. Legrand, J.-M. Alessandri, and P. Guesnet. Temporal changes in dietary fats : role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res*, 45(3) :203–236, May 2006. doi : 10.1016/j.plipres.2006.01.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2006.01.003>.
- A. K. Akobeng and R. F. Heller. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity : the use of a new statistical method. *Arch Dis Child*, 92(6) :483–485, Jun 2007. doi : 10.1136/adc.2006.097667. URL <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.097667>.
- P. André, B. Balkau, C. Born, B. Royer, E. Wilpart, M. A. Charles, and E. Eschwège. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women : a three-year follow-up study. the d.e.s.i.r. study (data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome). *Diabetes Metab*, 31(6) :542–550, Dec 2005.
- P. André, B. Balkau, C. Born, M. A. Charles, E. Eschwège, and D. study group. Three-year increase of gamma-glutamyltransferase level and development of type 2 diabetes in middle-aged men and women : the d.e.s.i.r. cohort. *Diabetologia*, 49(11) :2599–2603, Nov 2006.
- P. André, B. Balkau, S. Vol, M. A. Charles, E. Eschwège, and D. E. S. I. R. S. Group. Gamma-glutamyltransferase activity and development of the

- metabolic syndrome (international diabetes federation definition) in middle-aged men and women : Data from the epidemiological study on the insulin resistance syndrome (desir) cohort. *Diabetes Care*, 30(9) :2355–2361, Sep 2007.
- S. Arenz, R. R uckerl, B. Koletzko, and R. von Kries. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(10) :1247–1256, Oct 2004. doi : 10.1038/sj.ijo.0802758. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802758>.
- K. Asayama, K. Dobashi, H. Hayashibe, K. Kodera, N. Uchida, T. Nakane, T. Araki, and S. Nakazawa. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in japanese obese boys. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(2) :208–213, Feb 2002. doi : 10.1038/sj.ijo.0801865. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801865>.
- M. Ashwell, T. J. Cole, and A. K. Dixon. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. *BMJ*, 313(7056) :559–560, Aug 1996a.
- M. Ashwell, S. Lejeune, and K. McPherson. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. *BMJ*, 312(7027) :377, Feb 1996b.
- S. M. T. Ayatollahi. Growth velocity standards from longitudinally measured infants of age 0-2 years born in shiraz, southern iran. *Am J Hum Biol*, 17(3) :302–309, 2005. doi : 10.1002/ajhb.20126. URL <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.20126>.
- J. Baird, D. Fisher, P. Lucas, J. Kleijnen, H. Roberts, and C. Law. Being big or growing fast : systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*, 331(7522) :929, Oct 2005. doi : 10.1136/bmj.38586.411273.E0. URL <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38586.411273.E0>.
- D. J. Barker. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301(6761) : 1111, Nov 1990.
- D. J. Barker. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311(6998) :171–174, Jul 1995.
- D. J. Barker and C. Osmond. Low birth weight and hypertension. *BMJ*, 297(6641) :134–135, Jul 1988.

- D. J. Barker, C. Osmond, J. Golding, D. Kuh, and M. E. Wadsworth. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298(6673) :564–567, Mar 1989.
- D. J. P. Barker. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*, 23(6 Suppl) :588S–595S, Dec 2004.
- D. J. P. Barker, J. G. Eriksson, T. Forsén, and C. Osmond. Fetal origins of adult disease : strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*, 31 (6) :1235–1239, Dec 2002.
- D. J. P. Barker, C. Osmond, T. J. Forsén, E. Kajantie, and J. G. Eriksson. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*, 353(17) :1802–1809, Oct 2005. doi : 10.1056/NEJMoa044160. URL <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044160>.
- A. Basdevant, D. Boute, and J. M. Borys. Who should be educated? education strategies : could children educate their parents? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 Suppl 4 :S10–2; discussion S12–3, May 1999.
- J. Beltrand and C. Lévy-Marchal. Pathophysiology of insulin resistance in subjects born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22(3) :503–515, Jun 2008. doi : 10.1016/j.beem.2008.01.015. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2008.01.015>.
- D. Benton. Role of parents in the determination of the food preferences of children and the development of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(7) :858–869, Jul 2004. doi : 10.1038/sj.ijo.0802532. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802532>.
- C. S. Berkey. Comparison of two longitudinal growth models for preschool children. *Biometrics*, 38(1) :221–234, Mar 1982.
- C. E. Bertram and M. A. Hanson. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction*, 124(4) :459–467, Oct 2002.
- G. Bertias, I. Mammias, M. Linardakis, and A. Kafatos. Overweight and obesity in relation to cardiovascular disease risk factors among medical students in crete, greece. *BMC Public Health*, 3 :3, Jan 2003.
- D. H. Bessesen. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(6) :2027–2034, Jun 2008. doi : 10.1210/jc.2008-0520. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0520>.

- S. K. Bhargava, H. S. Sachdev, C. H. D. Fall, C. Osmond, R. Lakshmy, D. J. P. Barker, S. K. D. Biswas, S. Ramji, D. Prabhakaran, and K. S. Reddy. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*, 350(9) :865–875, Feb 2004. doi : 10.1056/NEJMoa035698. URL <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035698>.
- L. L. Birch and J. O. Fisher. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics*, 101(3 Pt 2) :539–549, Mar 1998.
- T. Bjørge, A. Engeland, A. Tverdal, and G. D. Smith. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality : a follow-up of 230,000 norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*, 168(1) :30–37, Jul 2008. doi : 10.1093/aje/kwn096. URL <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn096>.
- E. Blaak. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4(6) :499–502, Nov 2001.
- P. S. Blair, R. F. Drewett, P. M. Emmett, A. Ness, and A. M. Emond. Family, socioeconomic and prenatal factors associated with failure to thrive in the avon longitudinal study of parents and children (alspac). *Int J Epidemiol*, 33(4) :839–847, Aug 2004. doi : 10.1093/ije/dyh100. URL <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyh100>.
- Z. T. Bloomgarden. Type 2 diabetes in the young : the evolving epidemic. *Diabetes Care*, 27(4) :998–1010, Apr 2004.
- V. Boggio, A. Grossiord, S. Guyon, F. Fuchs, and M. Fantino. [food consumption of infants and young children in france in 1997]. *Arch Pediatr*, 6(7) : 740–747, Jul 1999.
- J. Botton, B. Heude, P. Andre, J. L. Bresson, P. Ducimetiere, M. A. Charles, and T. F. study group. Relationship between gamma-glutamyltransferase and fat mass in a general population of 8-17 years old children. the flvs ii study. *Diabetes Metab*, 33 :354–359, Jul 2007.
- J. Botton, B. Heude, J. Maccario, P. Ducimetière, M.-A. Charles, and F. L. V. S. S. Group. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr*, 87(6) :1760–1768, Jun 2008.
- N. Bouhours-Nouet, S. Dufresne, F. B. de Casson, E. Mathieu, O. Douay, F. Gatelais, S. Rouleau, and R. Coutant. High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance : Metabolically healthy but obese

- subjects? *Diabetes Care*, Jan 2008. doi : 10.2337/dc07-1647. URL <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1647>.
- B. M. Brenner, D. L. Garcia, and S. Anderson. Glomeruli and blood pressure. less of one, more the other? *Am J Hypertens*, 1(4 Pt 1) :335–347, Oct 1988.
- D. Brodie, V. Moscrip, and R. Hutcheon. Body composition measurement : a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 14(3) :296–310, Mar 1998.
- H. Brown and R. Prescott. *Applied Mixed Models in Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, 1999.
- R. Bukowski, G. C. S. Smith, F. D. Malone, R. H. Ball, D. A. Nyberg, C. H. Comstock, G. D. V. Hankins, R. L. Berkowitz, S. J. Gross, L. Dugoff, S. D. Craigo, I. E. Timor-Tritsch, S. R. Carr, H. M. Wolfe, M. E. D’Alton, and F. A. S. T. E. R. R. Consortium. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant : prospective cohort study. *BMJ*, 334 (7598) :836, Apr 2007.
- K. S. Calderon, C. B. Yucha, and S. D. Schaffer. Obesity-related cardiovascular risk factors : intervention recommendations to decrease adolescent obesity. *J Pediatr Nurs*, 20(1) :3–14, Feb 2005. doi : 10.1016/j.pedn.2004.12.001. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2004.12.001>.
- R. H. Cawley, T. McKeown, and R. G. Record. Parental stature and birth weight. *Am J Hum Genet*, 6(4) :448–456, Dec 1954.
- D. F. Y. Chan, A. M. Li, W. C. W. Chu, M. H. M. Chan, E. M. C. Wong, E. K. H. Liu, I. H. S. Chan, J. Yin, C. W. K. Lam, T. F. Fok, and E. A. S. Nelson. Hepatic steatosis in obese chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(10) :1257–1263, Oct 2004. doi : 10.1038/sj.ijo.0802734. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802734>.
- J.-P. Chanoine. Ghrelin in growth and development. *Horm Res*, 63(3) :129–138, 2005. doi : 10.1159/000084688. URL <http://dx.doi.org/10.1159/000084688>.
- M. A. Charles, B. Heude, J. Botton, V. Deschamps, and B. Balkau. [metabolic syndrome in childhood]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*, pages 93–101, 2005.
- M.-A. Charles, E. Eschwège, and A. Basdevant. Monitoring the obesity epidemic in france : the obepi surveys 1997-2006. *Obesity (Silver*

- Spring*), 16(9) :2182–2186, Sep 2008. doi : 10.1038/oby.2008.285. URL <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.285>.
- Y. B. Cheung, L. Low, C. Osmond, D. Barker, and J. Karlberg. Fetal growth and early postnatal growth are related to blood pressure in adults. *Hypertension*, 36(5) :795–800, Nov 2000.
- S. Chomtho, J. C. Wells, J. E. Williams, P. S. Davies, A. Lucas, and M. S. Fewtrell. Infant growth and later body composition : evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr*, 87(6) :1776–1784, Jun 2008.
- T. J. Cole. Modeling postnatal exposures and their interactions with birth size. *J Nutr*, 134(1) :201–204, Jan 2004.
- T. J. Cole, M. C. Bellizzi, K. M. Flegal, and W. H. Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ*, 320(7244) :1240–1243, May 2000.
- S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger, M. Nguyen, and W. H. Dietz. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents : findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157(8) :821–827, Aug 2003. doi : 10.1001/archpedi.157.8.821. URL <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>.
- C. Corvalán, C. O. Gregory, M. Ramirez-Zea, R. Martorell, and A. D. Stein. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition : a prospective study in a stunted population. *Int J Epidemiol*, 36(3) :550–557, Jun 2007. doi : 10.1093/ije/dym010. URL <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dym010>.
- N. J. Crowther, N. Cameron, J. Trusler, M. Toman, S. A. Norris, and I. P. Gray. Influence of catch-up growth on glucose tolerance and beta-cell function in 7-year-old children : results from the birth to twenty study. *Pediatrics*, 121(6) :e1715–e1722, Jun 2008. doi : 10.1542/peds.2007-3147. URL <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-3147>.
- S. R. Daniels, J. A. Morrison, D. L. Sprecher, P. Khoury, and T. R. Kimball. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation*, 99(4) :541–545, Feb 1999.
- S. R. Daniels, P. R. Khoury, and J. A. Morrison. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol*, 152(12) :1179–1184, Dec 2000.

- V. David, A. Martin, M.-H. Lafage-Proust, L. Malaval, S. Peyroche, D. B. Jones, L. Vico, and A. Guignandon. Mechanical loading down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma in bone marrow stromal cells and favors osteoblastogenesis at the expense of adipogenesis. *Endocrinology*, 148(5) :2553–2562, May 2007. doi : 10.1210/en.2006-1704. URL <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-1704>.
- A. A. Davies, G. D. Smith, M. T. May, and Y. Ben-Shlomo. Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated. *Hypertension*, 48(3) : 431–436, Sep 2006. doi : 10.1161/01.HYP.0000236551.00191.61. URL <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000236551.00191.61>.
- W. H. Dietz. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J Nutr*, 128(2 Suppl) :411S–414S, Feb 1998.
- L. Dubois, A. P. Farmer, M. Girard, and K. Peterson. Preschool children's eating behaviours are related to dietary adequacy and body weight. *Eur J Clin Nutr*, 61(7) :846–855, Jul 2007. doi : 10.1038/sj.ejcn.1602586. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602586>.
- J. V. Durnin and J. Womersley. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness : measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*, 32(1) :77–97, Jul 1974.
- T. Dwyer, L. Blizzard, B. Patterson, A.-L. Ponsonby, K. Martin, S. Quinn, M. M. Sale, S. M. Richards, R. Morley, S. Rich, and J. L. Dickinson. Association between birth weight and adolescent systolic blood pressure in a caucasian birth cohort differs according to skin type, crh promoter or 11beta-hsd2 genotype. *Arch Dis Child*, 93(9) :760–767, Sep 2008. doi : 10.1136/adc.2007.129122. URL <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.129122>.
- B. Efron, B. Efron, and R. J. Tibshirani. *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall/CRC, 1994.
- U. Ekelund, K. Ong, Y. Linné, M. Neovius, S. Brage, D. B. Dunger, N. J. Wareham, and S. Rössner. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults : the stockholm weight development study (swedes). *Am J Clin Nutr*, 83(2) : 324–330, Feb 2006.
- U. Ekelund, K. K. Ong, Y. Linné, M. Neovius, S. Brage, D. B. Dunger, N. J. Wareham, and S. Rössner. Association of weight gain in infancy

- and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(1) :98–103, Jan 2007. doi : 10.1210/jc.2006-1071. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1071>.
- A. Engeland, T. Bjørge, A. J. Sjøgaard, and A. Tverdal. Body mass index in adolescence in relation to total mortality : 32-year follow-up of 227,000 norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol*, 157(6) :517–523, Mar 2003.
- L. H. Epstein, J. N. Roemmich, J. L. Robinson, R. A. Paluch, D. D. Winiewicz, J. H. Fuerch, and T. N. Robinson. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 162(3) :239–245, Mar 2008. doi : 10.1001/archpediatrics.2007.45. URL <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.45>.
- J. G. Eriksson. The fetal origins hypothesis—10 years on. *BMJ*, 330(7500) :1096–1097, May 2005. doi : 10.1136/bmj.330.7500.1096. URL <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.330.7500.1096>.
- J. G. Eriksson, T. Forsén, J. Tuomilehto, C. Osmond, and D. J. Barker. Early growth and coronary heart disease in later life : longitudinal study. *BMJ*, 322(7292) :949–953, Apr 2001.
- J. G. Eriksson, T. Forsén, J. Tuomilehto, V. W. V. Jaddoe, C. Osmond, and D. J. P. Barker. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*, 45(3) :342–348, Mar 2002. doi : 10.1007/s00125-001-0757-6. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-001-0757-6>.
- J. G. Eriksson, T. J. Forsen, C. Osmond, and D. J. P. Barker. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(11) :3006–3010, Nov 2003a.
- J. G. Eriksson, T. Forsén, J. Tuomilehto, C. Osmond, and D. J. P. Barker. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*, 46(2) :190–194, Feb 2003b. doi : 10.1007/s00125-002-1012-5. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-1012-5>.
- F. J. S. Escofet, I. E. de Antonio, F. J. Tinahones, and A. Pareja. Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years of age—a cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism*, 45(11) :1395–1401, Nov 1996.

- J. R. Fernández, D. T. Redden, A. Pietrobelli, and D. B. Allison. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr*, 145(4) :439–444, Oct 2004. doi : 10.1016/j.jpeds.2004.06.044. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>.
- J. O. Fisher and L. L. Birch. Fat preferences and fat consumption of 3- to 5-year-old children are related to parental adiposity. *J Am Diet Assoc*, 95(7) :759–764, Jul 1995. doi : 10.1016/S0002-8223(95)00212-X. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00212-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00212-X).
- M. G. Forest, P. C. Sizonenko, A. M. Cathiard, and J. Bertrand. Hypophysogonadal function in humans during the first year of life. 1. evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest*, 53(3) :819–828, Mar 1974.
- T. Forsén, C. Osmond, J. G. Eriksson, and D. J. P. Barker. Growth of girls who later develop coronary heart disease. *Heart*, 90(1) :20–24, Jan 2004.
- D. S. Freedman, W. H. Dietz, S. R. Srinivasan, and G. S. Berenson. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents : the bogalusa heart study. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1) :1175–1182, Jun 1999.
- W. T. Friedewald, R. I. Levy, and D. S. Fredrickson. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18(6) :499–502, Jun 1972.
- J. A. Fulkerson, M. T. McGuire, D. Neumark-Sztainer, M. Story, S. A. French, and C. L. Perry. Weight-related attitudes and behaviors of adolescent boys and girls who are encouraged to diet by their mothers. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(12) :1579–1587, Dec 2002. doi : 10.1038/sj.ijo.0802157. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802157>.
- I. Funatogawa, T. Funatogawa, and E. Yano. Do overweight children necessarily make overweight adults? repeated cross sectional annual nationwide survey of japanese girls and women over nearly six decades. *BMJ*, 337 :a802, 2008.
- C. R. Gale, M. K. Javaid, S. M. Robinson, C. M. Law, K. M. Godfrey, and C. Cooper. Maternal size in pregnancy and body composition in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(10) :3904–3911, Oct 2007. doi : 10.1210/jc.2007-0088. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0088>.
- S. P. Garnett, L. A. Baur, and C. T. Cowell. Waist-to-height ratio : a simple option for determining excess central adiposity in young people. *Int J*

- Obes (Lond)*, 32(6) :1028–1030, Jun 2008. doi : 10.1038/ijo.2008.51. URL <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2008.51>.
- M. W. Gillman. The first months of life : a critical period for development of obesity. *Am J Clin Nutr*, 87(6) :1587–1589, Jun 2008.
- M. W. Gillman, S. L. Rifas-Shiman, K. Kleinman, E. Oken, J. W. Rich-Edwards, and E. M. Taveras. Developmental origins of childhood overweight : potential public health impact. *Obesity (Silver Spring)*, 16(7) :1651–1656, Jul 2008. doi : 10.1038/oby.2008.260. URL <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.260>.
- P. D. Gluckman and M. A. Hanson. Living with the past : evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305 (5691) :1733–1736, Sep 2004. doi : 10.1126/science.1095292. URL <http://dx.doi.org/10.1126/science.1095292>.
- P. D. Gluckman, W. Cutfield, P. Hofman, and M. A. Hanson. The fetal, neonatal, and infant environments—the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev*, 81(1) :51–59, Jan 2005. doi : 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.10.003>.
- P. D. Gluckman, M. A. Hanson, C. Cooper, and K. L. Thornburg. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 359(1) :61–73, Jul 2008. doi : 10.1056/NEJMra0708473. URL <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0708473>.
- L. J. Griffiths, C. Dezateux, and T. J. Cole. Differential parental weight and height contributions to offspring birthweight and weight gain in infancy. *Int J Epidemiol*, 36(1) :104–107, Feb 2007. doi : 10.1093/ije/dyl210. URL <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyl210>.
- D. Grigore, N. B. Ojeda, and B. T. Alexander. Sex differences in the fetal programming of hypertension. *Genet Med*, 5 Suppl A :S121–S132, 2008. doi : 10.1016/j.genm.2008.03.012. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2008.03.012>.
- S. M. Grundy, H. B. Brewer, J. I. Cleeman, S. C. Smith, C. Lenfant, A. H. Association, N. H. Lung, and B. Institutekahn. Definition of metabolic syndrome : Report of the national heart, lung, and blood institute/american heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3) :433–438, Jan 2004.

- S. S. Guo, W. Wu, W. C. Chumlea, and A. F. Roche. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*, 76(3) :653–658, Sep 2002.
- B. Gutin, M. Litaker, S. Islam, T. Manos, C. Smith, and F. Treiber. Body-composition measurement in 9-11-y-old children by dual-energy x-ray absorptiometry, skinfold-thickness measurements, and bioimpedance analysis. *Am J Clin Nutr*, 63(3) :287–292, Mar 1996.
- G. Guzzaloni, G. Grugni, A. Minocci, D. Moro, and F. Morabito. Liver steatosis in juvenile obesity : correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(6) :772–776, Jun 2000.
- M. Hack, M. Schluchter, L. Cartar, M. Rahman, L. Cuttler, and E. Borawski. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*, 112(1 Pt 1) :e30–e38, Jul 2003.
- S. M. Haffner. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 14 Suppl 3 :121S–127S, Jun 2006. doi : 10.1038/oby.2006.291. URL <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2006.291>.
- M. Hara, E. Saitou, F. Iwata, T. Okada, and K. Harada. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in japanese schoolchildren. *J Atheroscler Thromb*, 9(3) :127–132, 2002.
- N. C. Harvey, J. R. Poole, M. K. Javaid, E. M. Dennison, S. Robinson, H. M. Inskip, K. M. Godfrey, C. Cooper, A. A. Sayer, and S. W. S. S. Group. Parental determinants of neonatal body composition. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(2) :523–526, Feb 2007.
- D. W. Haslam and W. P. T. James. Obesity. *Lancet*, 366(9492) : 1197–1209, Oct 2005. doi : 10.1016/S0140-6736(05)67483-1. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1).
- R. Hauspie, N. Cameron, and L. Molinari. *Methods in Human Growth Research*. Cambridge University Press, The Pitt Building, Trumpington, Cambridge, UK, 2004.
- R. C. Hauspie. Mathematical models for the study of individual growth patterns. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 37(5-6) :461–476, 1989.

- C. M. A. Haworth, R. Plomin, S. Carnell, and J. Wardle. Childhood obesity : Genetic and environmental overlap with normal-range bmi. *Obesity (Silver Spring)*, 16(7) :1585–1590, Jul 2008. doi : 10.1038/oby.2008.240. URL <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.240>.
- B. L. Heitmann, H. Erikson, B. M. Ellsinger, K. L. Mikkelsen, and B. Larsson. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men—a 22-year follow-up. the study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(1) :33–37, Jan 2000.
- A. H. Hemachandra, P. P. Howards, S. L. Furth, and M. A. Klebanoff. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age : results from the collaborative perinatal project. *Pediatrics*, 119(6) :e1264–e1270, Jun 2007. doi : 10.1542/peds.2005-2486. URL <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2486>.
- B. Heude. *Epidémiologie du développement de l'adiposité chez l'enfant : Evolution naturelle avec l'âge et la puberté, ressemblances familiales et étude d'un gène candidat. L'étude Fleurbaix Laventie Ville Santé*. Thèse d'Épidémiologie, Université Paris Sud XI, octobre 2004.
- B. Heude, L. Lafay, J. M. Borys, N. Thibault, A. Lommez, M. Romon, P. Ducimetière, and M. A. Charles. Time trend in height, weight, and obesity prevalence in school children from northern france, 1992-2000. *Diabetes Metab*, 29(3) :235–240, Jun 2003.
- B. Heude, A. Kettaneh, R. Rakotovo, J. L. Bresson, J. M. Borys, P. Ducimetière, and M. A. Charles. Anthropometric relationships between parents and children throughout childhood : the fleurbaix-laventie ville santé study. *Int J Obes (Lond)*, 29(10) :1222–1229, Oct 2005. doi : 10.1038/sj.ijo.0802920. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802920>.
- B. Heude, K. K. Ong, R. Luben, N. J. Wareham, and M. S. Sandhu. Study of association between common variation in the insulin-like growth factor 2 gene and indices of obesity and body size in middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(7) :2734–2738, Jul 2007. doi : 10.1210/jc.2006-1948. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1948>.
- M. S. Hickey, R. G. Israel, S. N. Gardiner, R. V. Considine, M. R. McCammon, G. L. Tyndall, J. A. Houmard, R. H. Marks, and J. F. Caro. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med*, 59(1) :1–6, Oct 1996.

- S.-Y. Ho, T.-H. Lam, E. D. Janus, and H. K. C. R. F. P. S. S. Committee. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol*, 13(10) : 683–691, Nov 2003.
- S. D. Hsieh, H. Yoshinaga, and T. Muto. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in japanese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(5) :610–616, May 2003. doi : 10.1038/sj.ijo.0802259. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802259>.
- R. C. Huang, V. Burke, J. P. Newnham, F. J. Stanley, G. E. Kendall, L. I. Landau, W. H. Oddy, K. V. Blake, L. J. Palmer, and L. J. Beilin. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int J Obes (Lond)*, 31(2) :236–244, Feb 2007. doi : 10.1038/sj.ijo.0803394. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803394>.
- R. R. Huxley, A. W. Shiell, and C. M. Law. The role of size at birth and post-natal catch-up growth in determining systolic blood pressure : a systematic review of the literature. *J Hypertens*, 18(7) :815–831, Jul 2000.
- E. Hyppönen, C. Power, and G. D. Smith. Prenatal growth, bmi, and risk of type 2 diabetes by early midlife. *Diabetes Care*, 26(9) :2512–2517, Sep 2003.
- L. Ibáñez, K. Ong, D. B. Dunger, and F. de Zegher. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(6) :2153–2158, Jun 2006. doi : 10.1210/jc.2005-2778. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2778>.
- L. Ibáñez, L. Suárez, A. Lopez-Bermejo, M. Díaz, C. Valls, and F. de Zegher. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(3) :925–928, Mar 2008. doi : 10.1210/jc.2007-1618. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1618>.
- D. M. Jackson, J. J. Reilly, L. A. Kelly, C. Montgomery, S. Grant, and J. Y. Paton. Objectively measured physical activity in a representative sample of 3- to 4-year-old children. *Obes Res*, 11(3) :420–425, Mar 2003.
- P. T. James, R. Leach, E. Kalamara, and M. Shayeghi. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res*, 9 Suppl 4 :228S–233S, Nov 2001. doi : 10.1038/oby.2001.123. URL <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2001.123>.

- I. Janssen, P. T. Katzmarzyk, and R. Ross. Body mass index, waist circumference, and health risk : evidence in support of current national institutes of health guidelines. *Arch Intern Med*, 162(18) :2074–2079, Oct 2002.
- A. N. Jeffery, B. S. Metcalf, J. Hosking, M. J. Murphy, L. D. Voss, and T. J. Wilkin. Little evidence for early programming of weight and insulin resistance for contemporary children : Earlybird diabetes study report 19. *Pediatrics*, 118(3) :1118–1123, Sep 2006. doi : 10.1542/peds.2006-0740. URL <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0740>.
- C. V. Joglekar, C. H. D. Fall, V. U. Deshpande, N. Joshi, A. Bhalerao, V. Solat, T. M. Deokar, S. D. Chougule, S. D. Leary, C. Osmond, and C. S. Yajnik. Newborn size, infant and childhood growth, and body composition and cardiovascular disease risk factors at the age of 6 years : the pune maternal nutrition study. *Int J Obes (Lond)*, 31(10) :1534–1544, Oct 2007. doi : 10.1038/sj.ijo.0803679. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803679>.
- H. S. Kahn, K. M. Narayan, D. F. Williamson, and R. Valdez. Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(6) :667–672, Jun 2000.
- H. S. Kahn, G. Imperatore, and Y. J. Cheng. A population-based comparison of bmi percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr*, 146(4) :482–488, Apr 2005. doi : 10.1016/j.jpeds.2004.12.028. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.028>.
- E. Kajantie, D. J. P. Barker, C. Osmond, T. Forsén, and J. G. Eriksson. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later : the helsinki birth cohort study. *Int J Epidemiol*, 37(2) :280–289, Apr 2008. doi : 10.1093/ije/dyn012. URL <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyn012>.
- N. Karaolis-Danckert, A. L. B. Günther, A. Kroke, C. Hornberg, and A. E. Buyken. How early dietary factors modify the effect of rapid weight gain in infancy on subsequent body-composition development in term children whose birth weight was appropriate for gestational age. *Am J Clin Nutr*, 86(6) :1700–1708, Dec 2007.
- P. T. Katzmarzyk. Waist circumference percentiles for canadian youth 11-18y of age. *Eur J Clin Nutr*, 58(7) :1011–1015, Jul 2004. doi : 10.1038/sj.ejcn.1601924. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601924>.
- R. Kelishadi. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev*, 29 :62–76, 2007. doi : 10.1093/epirev/mxm003. URL <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxm003>.

- A. Kettaneh, B. Heude, A. Lommez, J. M. Borys, P. Ducimetière, and M. A. Charles. Reliability of bioimpedance analysis compared with other adiposity measurements in children : the flvs ii study. *Diabetes Metab*, 31(6) :534–541, Dec 2005.
- B. Knight, B. M. Shields, M. Turner, R. J. Powell, C. S. Yajnik, and A. T. Hattersley. Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth. *Early Hum Dev*, 81(10) :823–831, Oct 2005. doi : 10.1016/j.earlhumdev.2005.06.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.06.003>.
- B. Koletzko, P. J. Aggett, J. G. Bindels, P. Bung, P. Ferré, A. Gil, M. J. Lentze, M. Roberfroid, and S. Strobel. Growth, development and differentiation : a functional food science approach. *Br J Nutr*, 80 Suppl 1 :S5–45, Aug 1998.
- J. G. Kral, S. Biron, S. Simard, F.-S. Hould, S. Lebel, S. Marceau, and P. Marceau. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*, 118(6) :e1644–e1649, Dec 2006. doi : 10.1542/peds.2006-1379. URL <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-1379>.
- C. W. Kuzawa. Adipose tissue in human infancy and childhood : an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol*, Suppl 27 :177–209, 1998.
- I. Labayen, L. A. Moreno, J. R. Ruiz, M. González-Gross, J. Wärnberg, C. Breidenassel, F. B. Ortega, A. Marcos, and M. Bueno. Small birth weight and later body composition and fat distribution in adolescents : the avena study. *Obesity (Silver Spring)*, 16(7) :1680–1686, Jul 2008. doi : 10.1038/oby.2008.258. URL <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.258>.
- S. C. Langley-Evans, D. S. Gardner, and A. A. Jackson. Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Nutr*, 126(6) :1578–1585, Jun 1996.
- C. M. Law, A. W. Shiell, C. A. Newsome, H. E. Syddall, E. A. Shinebourne, P. M. Fayers, C. N. Martyn, and M. de Swiet. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure : a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*, 105(9) :1088–1092, Mar 2002.
- D. A. Lawlor, A. Hübinette, P. Tynelius, D. A. Leon, G. D. Smith, and F. Rasmussen. Associations of gestational age and intrauterine growth with systolic blood pressure in a family-based study of 386,485 men in 331,089 families. *Circulation*, 115(5) :562–568, Feb 2007. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646661. URL <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646661>.

- M. E. Lean, T. S. Han, and P. Deurenberg. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*, 63(1) :4–14, Jan 1996.
- B. Lecka-Czernik and L. Suva. Resolving the two "bony" faces of ppar-gamma. *PPAR Res*, 2006 :27489, Sep 2006. doi : 10.1155/PPAR/2006/27489. URL <http://dx.doi.org/10.1155/PPAR/2006/27489>.
- D. H. Lee, K. Silventoinen, D. R. Jacobs, P. Jousilahti, and J. Tuomileto. gamma-glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes : observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(11) :5410–5414, Nov 2004. doi : 10.1210/jc.2004-0505. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0505>.
- J. Leger, C. Limoni, D. Collin, and P. Czernichow. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res*, 43(6) :808–812, Jun 1998.
- G. Lettre, A. U. Jackson, C. Gieger, F. R. Schumacher, S. I. Berndt, S. Sanna, S. Eyheramendy, B. F. Voight, J. L. Butler, C. Guiducci, T. Illig, R. Hackett, I. M. Heid, K. B. Jacobs, V. Lyssenko, M. Uda, D. G. Initiative, F. U. S. I. O. N., K. O. R. A., L. C. Prostate, O. C. S. Trial, N. H. Study, S. I. A., M. Boehnke, S. J. Chanock, L. C. Groop, F. B. Hu, B. Isomaa, P. Kraft, L. Peltonen, V. Salomaa, D. Schlessinger, D. J. Hunter, R. B. Hayes, G. R. Abecasis, H.-E. Wichmann, K. L. Mohlke, and J. N. Hirschhorn. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. *Nat Genet*, 40(5) :584–591, May 2008. doi : 10.1038/ng.125. URL <http://dx.doi.org/10.1038/ng.125>.
- N. S. Levitt, E. V. Lambert, D. Woods, C. N. Hales, R. Andrew, and J. R. Seckl. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults : early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(12) :4611–4618, Dec 2000.
- C. Li, T.-K. Huang, M. L. Cruz, and M. I. Goran. Birth weight, puberty, and systolic blood pressure in children and adolescents : a longitudinal analysis. *J Hum Hypertens*, 20(6) :444–450, Jun 2006. doi : 10.1038/sj.jhh.1002021. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1002021>.
- H. Li, A. D. Stein, H. X. Barnhart, U. Ramakrishnan, and R. Martorell. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. *Am J Clin Nutr*, 77(6) :1498–1505, Jun 2003.

- G. Liew, J. J. Wang, B. B. Duncan, R. Klein, A. R. Sharrett, F. Brancati, H.-C. Yeh, P. Mitchell, T. Y. Wong, and A. R. in Communities Study. Low birthweight is associated with narrower arterioles in adults. *Hypertension*, 51(4) :933–938, Apr 2008.
- W.-Y. Lin, L.-T. Lee, C.-Y. Chen, H. Lo, H.-H. Hsia, I.-L. Liu, R.-S. Lin, W.-Y. Shau, and K.-C. Huang. Optimal cut-off values for obesity : using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(9) :1232–1238, Sep 2002. doi : 10.1038/sj.ijo.0802040. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802040>.
- J. C. Loehlin. *Latent Variable Models : an introduction to factor, path, and structural equation analysis*. Lawrence Erlbaum Associates, 4th edition, December 2003.
- C. Maffei, N. Corciulo, C. Livieri, I. Rabbone, G. Trifirò, A. Falorni, L. Guerraggio, P. Peverelli, G. Cuccarolo, G. Bergamaschi, M. D. Pietro, and A. Grezzani. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr*, 57(4) :566–572, Apr 2003. doi : 10.1038/sj.ejcn.1601573. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601573>.
- C. Maffei, C. Banzato, G. Talamini, O. S. G. of the Italian Society of Pediatric Endocrinology, and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr*, 152(2) : 207–213, Feb 2008.
- P. Magnus, H. K. Gjessing, A. Skrandal, and R. Skjaerven. Paternal contribution to birth weight. *J Epidemiol Community Health*, 55(12) :873–877, Dec 2001.
- G. Maillard, M. A. Charles, L. Lafay, N. Thibault, M. Vray, J. M. Borys, A. Basdevant, E. Eschwège, and M. Romon. Macronutrient energy intake and adiposity in non obese prepubertal children aged 5-11 y (the fleurbaix laventie ville santé study). *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(12) :1608–1617, Dec 2000.
- N. D. Manton, J. Lipsett, D. J. Moore, G. P. Davidson, A. J. Bourne, and R. T. Couper. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust*, 173(9) :476–479, Nov 2000.
- R. Martorell, D. G. Schroeder, J. A. Rivera, and H. J. Kaplowitz. Patterns of linear growth in rural guatemalan adolescents and children. *J Nutr*, 125(4 Suppl) :1060S–1067S, Apr 1995.

- S. G. Matthews. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab*, 13(9) :373–380, Nov 2002.
- A. McCarthy, R. Hughes, K. Tilling, D. Davies, G. D. Smith, and Y. Ben-Shlomo. Birth weight ; postnatal, infant, and childhood growth ; and obesity in young adulthood : evidence from the barry caerphilly growth study. *Am J Clin Nutr*, 86(4) :907–913, Oct 2007.
- I. C. McMillen and J. S. Robinson. Developmental origins of the metabolic syndrome : prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*, 85(2) :571–633, Apr 2005. doi : 10.1152/physrev.00053.2003. URL <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00053.2003>.
- I. C. McMillen, C. L. Adam, and B. S. Mühlhäusler. Early origins of obesity : programming the appetite regulatory system. *J Physiol*, 565 (Pt 1) :9–17, May 2005. doi : 10.1113/jphysiol.2004.081992. URL <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2004.081992>.
- S. E. Messiah, K. L. Arheart, B. Luke, S. E. Lipshultz, and T. L. Miller. Relationship between body mass index and metabolic syndrome risk factors among us 8- to 14-year-olds, 1999 to 2002. *J Pediatr*, 153(2) :215–221, Aug 2008. doi : 10.1016/j.jpeds.2008.03.002. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.03.002>.
- D. Molnár. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28 Suppl 3 :S70–S74, Nov 2004. doi : 10.1038/sj.ijo.0802811. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802811>.
- P. O. A. Monteiro and C. G. Victora. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev*, 6 (2) :143–154, May 2005. doi : 10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x. URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x>.
- A. Must. Morbidity and mortality associated with elevated body weight in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 63(3 Suppl) :445S–447S, Mar 1996.
- P. R. Nader, M. O’Brien, R. Houts, R. Bradley, J. Belsky, R. Crosnoe, S. Friedman, Z. Mei, E. J. Susman, N. I. of Child Health, and H. D. E. C. C. R. Network. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics*, 118(3) : e594–e601, Sep 2006.

- N. Nakanishi, K. Suzuki, and K. Tatara. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged japanese men. *Diabetes Care*, 27(6) :1427–1432, Jun 2004.
- J. V. Neel. Diabetes mellitus : a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*, 14 :353–362, Dec 1962.
- A. G. Nieuwenhuizen and F. Rutters. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. *Physiol Behav*, 94 (2) :169–177, May 2008. doi : 10.1016/j.physbeh.2007.12.011. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.12.011>.
- O. Nilssen, O. H. Førde, and T. Brenn. The tromsø study. distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol*, 132(2) :318–326, Aug 1990.
- S. D. O'Dell and I. N. Day. Insulin-like growth factor ii (igf-ii). *Int J Biochem Cell Biol*, 30(7) :767–771, Jul 1998.
- A. A. of Pediatrics. Committee on Nutrition. American academy of pediatrics. committee on nutrition. cholesterol in childhood. *Pediatrics*, 101(1 Pt 1) : 141–147, Jan 1998.
- C. L. Ogden, K. M. Flegal, M. D. Carroll, and C. L. Johnson. Prevalence and trends in overweight among us children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*, 288(14) :1728–1732, Oct 2002.
- C. L. Ogden, M. D. Carroll, L. R. Curtin, M. A. McDowell, C. J. Tabak, and K. M. Flegal. Prevalence of overweight and obesity in the united states, 1999-2004. *JAMA*, 295(13) :1549–1555, Apr 2006. doi : 10.1001/jama.295.13.1549. URL <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.13.1549>.
- N. B. Ojeda, D. Grigore, and B. T. Alexander. Developmental programming of hypertension : insight from animal models of nutritional manipulation. *Hypertension*, 52(1) :44–50, Jul 2008. doi : 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092890. URL <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092890>.
- E. Oken and M. W. Gillman. Fetal origins of obesity. *Obes Res*, 11(4) :496–506, Apr 2003.
- K. Omagari, Y. Kadokawa, J.-I. Masuda, I. Egawa, T. Sawa, H. Hazama, K. Ohba, H. Isomoto, Y. Mizuta, K. Hayashida, K. Murase, T. Kadota,

- I. Murata, and S. Kohno. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight japanese adults : incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*, 17(10) :1098–1105, Oct 2002.
- N. H. B. P. E. P. W. G. on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents : a working group report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics*, 98(4 Pt 1) :649–658, Oct 1996.
- E. C. on the Diagnosis and C. of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26 Suppl 1 :S5–20, Jan 2003.
- K. K. Ong and D. B. Dunger. Perinatal growth failure : the road to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 16(2) :191–207, Jun 2002. doi : 10.1053/beem.2002.0195. URL <http://dx.doi.org/10.1053/beem.2002.0195>.
- K. K. Ong and D. B. Dunger. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, 151 Suppl 3 :U131–U139, Nov 2004.
- K. K. Ong, M. L. Ahmed, P. M. Emmett, M. A. Preece, and D. B. Dunger. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : prospective cohort study. *BMJ*, 320(7240) :967–971, Apr 2000.
- K. K. Ong, C. J. Petry, B. J. Barratt, S. Ring, H. J. Cordell, D. L. Wingate, M. E. Pembrey, J. A. Todd, D. B. Dunger, A. L. S. of Pregnancy, and C. S. Team. Maternal-fetal interactions and birth order influence insulin variable number of tandem repeats allele class associations with head size at birth and childhood weight gain. *Diabetes*, 53(4) :1128–1133, Apr 2004a.
- K. K. Ong, C. J. Petry, P. M. Emmett, M. S. Sandhu, W. Kiess, C. N. Hales, A. R. Ness, D. B. Dunger, and A. L. S. P. A. C. study team. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-i levels. *Diabetologia*, 47(6) :1064–1070, Jun 2004b.
- C. Osmond, E. Kajantie, T. J. Forsén, J. G. Eriksson, and D. J. P. Barker. Infant growth and stroke in adult life : the helsinki birth cohort study. *Stroke*, 38(2) :264–270, Feb 2007. doi : 10.1161/01.STR.0000254471.72186.03. URL <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000254471.72186.03>.

- C. G. Owen, R. M. Martin, P. H. Whincup, G. Davey-Smith, M. W. Gillman, and D. G. Cook. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life : a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr*, 82(6) :1298–1307, Dec 2005.
- M. R. Palmert and J. N. Hirschhorn. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab*, 80(1-2) :1–10, 2003.
- G. Pardi, A. M. Marconi, and I. Cetin. Placental-fetal interrelationship in iugr fetuses—a review. *Placenta*, 23 Suppl A :S136–S141, Apr 2002. doi : 10.1053/plac.2002.0802. URL <http://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0802>.
- H. S. Park, J. H. Han, K. M. Choi, and S. M. Kim. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in korean adolescents. *Am J Clin Nutr*, 82(5) :1046–1051, Nov 2005.
- T. J. Parsons, C. Power, and O. Manor. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 british cohort : longitudinal study. *BMJ*, 323(7325) :1331–1335, Dec 2001.
- C. D. Peretti and K. Castetbon. Surpoids et obésité chez les adolescents scolarisés en classe de troisième. *DREES : Etudes et Résultats*, 283 :1–8, janvier 2004.
- I. J. Perry, S. G. Wannamethee, and A. G. Shaper. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of niddm. *Diabetes Care*, 21(5) :732–737, May 1998.
- J. F. Price and F. G. Fowkes. Risk factors and the sex differential in coronary artery disease. *Epidemiology*, 8(5) :584–591, Sep 1997.
- S. Péneau, B. Salanave, M. F. Rolland-Cachera, K. Castetbon, and S. Hercberg. The prevalence of overweight and obesity in 7-9 year old children in france is stable between 2000 and 2007. In *International Journal of Obesity*, volume 32 Supplement 1, page S196. 16th European Congress on Obesity (ECO), Geneva, Switzerland, May 2008.
- T. Reinehr. Clinical presentation of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 29 Suppl 2 :S105–S110, Sep 2005.
- T. Reinehr, W. Andler, C. Denzer, W. Siegried, H. Mayer, and M. Wabitsch. Cardiovascular risk factors in overweight german children and adolescents : relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15(3) :181–187, Jun 2005. doi : 10.1016/j.numecd.2004.06.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2004.06.003>.

- K. M. Rexrode, V. J. Carey, C. H. Hennekens, E. E. Walters, G. A. Colditz, M. J. Stampfer, W. C. Willett, and J. E. Manson. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*, 280(21) :1843–1848, Dec 1998.
- M. F. Rolland-Cachera, M. Deheeger, F. Bellisle, M. Sempé, M. Guilloud-Bataille, and E. Patois. Adiposity rebound in children : a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*, 39(1) :129–135, Jan 1984.
- M.-F. Rolland-Cachera, K. Castetbon, N. Arnault, F. Bellisle, M.-C. Romano, Y. Lehingue, M.-L. Frelut, and S. Hercberg. Body mass index in 7-9-year old french children : frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(12) :1610–1616, Dec 2002. doi : 10.1038/sj.ijo.0802146. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802146>.
- A. L. Rosenbloom, J. R. Joe, R. S. Young, and W. E. Winter. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*, 22(2) :345–354, Feb 1999.
- H. S. Sachdev, C. H. D. Fall, C. Osmond, R. Lakshmy, S. K. D. Biswas, S. D. Leary, K. S. Reddy, D. J. P. Barker, and S. K. Bhargava. Anthropometric indicators of body composition in young adults : relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the new delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr*, 82(2) :456–466, Aug 2005.
- D. L. Safer, W. S. Agras, S. Bryson, and L. D. Hammer. Early body mass index and other anthropometric relationships between parents and children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(10) :1532–1536, Oct 2001. doi : 10.1038/sj.ijo.0801786. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801786>.
- T. T. Samaras, A. Bartke, and C. D. Rollo. *Human Body Size and the Laws of Scaling*. Nova Science Publishers, Inc., 2006.
- S. C. Savva, M. Tornaritis, M. E. Savva, Y. Kourides, A. Panagi, N. Silikiotou, C. Georgiou, and A. Kafatos. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(11) :1453–1458, Nov 2000.
- M. F. Schreuder and J. Nauta. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. *Kidney Int*, 72(3) :265–268, Aug 2007. doi : 10.1038/sj.ki.5002307. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002307>.
- M. Sempé, G. Pédrón, and M.-P. Roy-Pernot. *Auxologie, méthode et séquences*. Théraplix, Paris, 1979.

- K. Silventoinen, S. Sammalisto, M. Perola, D. I. Boomsma, B. K. Cornes, C. Davis, L. Dunkel, M. D. Lange, J. R. Harris, J. V. B. Hjelmberg, M. Luciano, N. G. Martin, J. Mortensen, L. Nisticò, N. L. Pedersen, A. Skytthe, T. D. Spector, M. A. Stazi, G. Willemsen, and J. Kaprio. Heritability of adult body height : a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Res*, 6(5) :399–408, Oct 2003. doi : 10.1375/136905203770326402. URL <http://dx.doi.org/10.1375/136905203770326402>.
- K. Simondon. Modélisation de la courbe de croissance staturo-pondérale de la 1ère année de vie. In *Statistique impliquée*, pages 355–363, Paris, 1992. ORSTOM.
- A. Singhal, T. J. Cole, M. Fewtrell, K. Kennedy, T. Stephenson, A. Elias-Jones, and A. Lucas. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age : is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*, 115(2) :213–220, Jan 2007. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.617811. URL <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.617811>.
- A. H. Slyper. The pediatric obesity epidemic : causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6) :2540–2547, Jun 2004. doi : 10.1210/jc.2003-031449. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031449>.
- G. D. Smith, C. Steer, S. Leary, and A. Ness. Is there an intrauterine influence on obesity? evidence from parent child associations in the avon longitudinal study of parents and children (alspac). *Arch Dis Child*, 92(10) :876–880, Oct 2007. doi : 10.1136/adc.2006.104869. URL <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.104869>.
- P. W. Speiser, M. C. J. Rudolf, H. Anhalt, C. Camacho-Hubner, F. Chiarelli, A. Eliakim, M. Freemark, A. Gruters, E. HersHKovitz, L. Iughetti, H. Krude, Y. Latzer, R. H. Lustig, O. H. Pescovitz, O. Pinhas-Hamiel, A. D. Rogol, S. Shalitin, C. Sultan, D. Stein, P. Vardi, G. A. Werther, Z. Zadik, N. Zuckerman-Levin, Z. Hochberg, and O. C. W. Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3) :1871–1887, Mar 2005.
- K. S. Steinbeck. Insulin resistance syndrome in children and adolescents : clinical meaning and indication for action. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(7) :829–832, Jul 2004. doi : 10.1038/sj.ijo.0802723. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802723>.
- N. Stettler, B. S. Zemel, S. Kumanyika, and V. A. Stallings. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*, 109(2) :194–199, Feb 2002.

- N. Stettler, S. K. Kumanyika, S. H. Katz, B. S. Zemel, and V. A. Stallings. Rapid weight gain during infancy and obesity in young adulthood in a cohort of african americans. *Am J Clin Nutr*, 77(6) :1374–1378, Jun 2003.
- N. Stettler, V. A. Stallings, A. B. Troxel, J. Zhao, R. Schinnar, S. E. Nelson, E. E. Ziegler, and B. L. Strom. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood : a cohort study of european american subjects fed infant formula. *Circulation*, 111(15) :1897–1903, Apr 2005. doi : 10.1161/01.CIR.0000161797.67671.A7. URL <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000161797.67671.A7>.
- S. Stranges, J. M. Dorn, P. Muti, J. L. Freudenheim, E. Farinaro, M. Russell, T. H. Nochajski, and M. Trevisan. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels : a population-based study. *Hepatology*, 39(3) :754–763, Mar 2004. doi : 10.1002/hep.20149. URL <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20149>.
- A. J. Stunkard, R. I. Berkowitz, V. A. Stallings, and J. R. Cater. Weights of parents and infants : is there a relationship? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(2) :159–162, Feb 1999.
- A. J. Stunkard, R. I. Berkowitz, D. Schoeller, G. Maislin, and V. A. Stallings. Predictors of body size in the first 2 y of life : a high-risk study of human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(4) :503–513, Apr 2004. doi : 10.1038/sj.ijo.0802517. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802517>.
- H. N. Sweeting. Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence. *Nutr J*, 7 :1, 2008. doi : 10.1186/1475-2891-7-1. URL <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-7-1>.
- L. Tappy. Adiposity in children born small for gestational age. *Int J Obes (Lond)*, 30 Suppl 4 :S36–S40, Dec 2006. doi : 10.1038/sj.ijo.0803517. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803517>.
- P. D. Taylor and L. Poston. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*, 92(2) :287–298, Mar 2007. doi : 10.1113/expphysiol.2005.032854. URL <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2005.032854>.
- P. J. Teixeira, L. B. Sardinha, S. B. Going, and T. G. Lohman. Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obes Res*, 9(8) :432–442, Aug 2001. doi : 10.1038/oby.2001.57. URL <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2001.57>.

- P. Tounian. [body-weight regulation in children : a key to obesity physiopathology understanding]. *Arch Pediatr*, 11(3) :240–244, Mar 2004.
- V. J. Tyrrell, G. Richards, P. Hofman, G. F. Gillies, E. Robinson, and W. S. Cutfield. Foot-to-foot bioelectrical impedance analysis : a valuable tool for the measurement of body composition in children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(2) :273–278, Feb 2001. doi : 10.1038/sj.ijo.0801531. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801531>.
- C. S. Uiterwaal, S. Anthony, L. J. Launer, J. C. Witteman, A. M. Trouwborst, A. Hofman, and D. E. Grobbee. Birth weight, growth, and blood pressure : an annual follow-up study of children aged 5 through 21 years. *Hypertension*, 30(2 Pt 1) :267–271, Aug 1997.
- G. F. E. van Burk, M. Bartels, T. C. E. M. van Beijsterveldt, H. A. D. van de Waal, and D. I. Boomsma. Body size in five-year-old twins : heritability and comparison to singleton standards. *Twin Res Hum Genet*, 9(5) :646–655, Oct 2006. doi : 10.1375/183242706778553417. URL <http://dx.doi.org/10.1375/183242706778553417>.
- P. van Dommelen, M. C. M. de Gunst, A. W. van der Vaart, and D. I. Boomsma. Genetic study of the height and weight process during infancy. *Twin Res*, 7(6) :607–616, Dec 2004. doi : 10.1375/1369052042663805. URL <http://dx.doi.org/10.1375/1369052042663805>.
- M. A. Veening, M. M. van Weissenbruch, R. J. Heine, and H. A. D. van de Waal. Beta-cell capacity and insulin sensitivity in prepubertal children born small for gestational age : influence of body size during childhood. *Diabetes*, 52(7) :1756–1760, Jul 2003.
- J. D. Veldhuis, J. N. Roemmich, E. J. Richmond, A. D. Rogol, J. C. Lovejoy, M. Sheffield-Moore, N. Mauras, and C. Y. Bowers. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev*, 26(1) :114–146, Feb 2005. doi : 10.1210/er.2003-0038. URL <http://dx.doi.org/10.1210/er.2003-0038>.
- A. Vella, N. Bouatia-Naji, B. Heude, J. D. Cooper, C. E. Lowe, C. Petry, S. M. Ring, D. B. Dunger, J. A. Todd, and K. K. Ong. Association analysis of the igf1 gene with childhood growth, igf-1 concentrations and type 1 diabetes. *Diabetologia*, 51(5) :811–815, May 2008. doi : 10.1007/s00125-008-0970-7. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-0970-7>.

- R. von Kries, B. Koletzko, T. Sauerwald, E. von Mutius, D. Barnert, V. Grunert, and H. von Voss. Breast feeding and obesity : cross sectional study. *BMJ*, 319(7203) :147–150, Jul 1999.
- J. Wang. Waist circumference : a simple, inexpensive, and reliable tool that should be included as part of physical examinations in the doctor’s office. *Am J Clin Nutr*, 78(5) :902–903, Nov 2003.
- X. Wang, Y. Cui, X. Tong, H. Ye, and S. Li. Glucose and lipid metabolism in small-for-gestational-age infants at 72 hours of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(2) :681–684, Feb 2007. doi : 10.1210/jc.2006-1281. URL <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1281>.
- Y. Wang. Is obesity associated with early sexual maturation? a comparison of the association in american boys versus girls. *Pediatrics*, 110(5) :903–910, Nov 2002.
- Z. Wang and W. E. Hoy. Waist circumference, body mass index, hip circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular disease in aboriginal people. *Eur J Clin Nutr*, 58(6) :888–893, Jun 2004. doi : 10.1038/sj.ejcn.1601891. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601891>.
- M. N. Weedon, H. Lango, C. M. Lindgren, C. Wallace, D. M. Evans, M. Mangino, R. M. Freathy, J. R. B. Perry, S. Stevens, A. S. Hall, N. J. Samani, B. Shields, I. Prokopenko, M. Farrall, A. Dominiczak, D. G. Initiative, W. T. C. C. Consortium, T. Johnson, S. Bergmann, J. S. Beckmann, P. Vollenweider, D. M. Waterworth, V. Mooser, C. N. A. Palmer, A. D. Morris, W. H. Ouwehand, C. G. Consortium, J. H. Zhao, S. Li, R. J. F. Loos, I. Barroso, P. Deloukas, M. S. Sandhu, E. Wheeler, N. Soranzo, M. Inouye, N. J. Wareham, M. Caulfield, P. B. Munroe, A. T. Hattersley, M. I. McCarthy, and T. M. Frayling. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nat Genet*, 40(5) :575–583, May 2008. doi : 10.1038/ng.121. URL <http://dx.doi.org/10.1038/ng.121>.
- J.-N. Wei, H.-Y. Li, F.-C. Sung, C.-C. Lin, C.-C. Chiang, C.-Y. Li, and L.-M. Chuang. Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. *Obesity (Silver Spring)*, 15(6) :1609–1616, Jun 2007.
- R. Weiss, J. Dziura, T. S. Burgert, W. V. Tamborlane, S. E. Taksali, C. W. Yeckel, K. Allen, M. Lopes, M. Savoye, J. Morrison, R. S. Sherwin, and S. Caprio. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 350(23) :2362–2374, Jun 2004. doi : 10.1056/NEJMoa031049. URL <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031049>.

- J. C. K. Wells, T. J. Cole, and A. L. S. P. A. C. study team. Adjustment of fat-free mass and fat mass for height in children aged 8 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(7) :947–952, Jul 2002.
- J. C. K. Wells, P. C. Hallal, A. Wright, A. Singhal, and C. G. Victora. Fetal, infant and childhood growth : relationships with body composition in brazilian boys aged 9 years. *Int J Obes (Lond)*, 29(10) :1192–1198, Oct 2005. doi : 10.1038/sj.ijo.0803054. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803054>.
- R. C. Whitaker, M. S. Pepe, J. A. Wright, K. D. Seidel, and W. H. Dietz. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics*, 101(3) :E5, Mar 1998.
- R. C. Whitaker, C. M. Deeks, A. E. Bauchcum, and B. L. Specker. The relationship of childhood adiposity to parent body mass index and eating behavior. *Obes Res*, 8(3) :234–240, May 2000.
- K. A. Woods, C. Camacho-Hübner, R. N. Bergman, D. Barter, A. J. Clark, and M. O. Savage. Effects of insulin-like growth factor i (igf-i) therapy on body composition and insulin resistance in igf-i gene deletion. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(4) :1407–1411, Apr 2000.
- X. Xiao, Z.-X. Zhang, H. J. Cohen, H. Wang, W. Li, T. Wang, T. Xu, A. Liu, M.-Y. Gai, S. Ying, O. Schmitz, and Z. Yi. Evidence of a relationship between infant birth weight and later diabetes and impaired glucose regulation in a chinese population. *Diabetes Care*, 31(3) :483–487, Mar 2008. doi : 10.2337/dc07-1130. URL <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1130>.
- C. S. Yajnik. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in india and other asian countries. *J Nutr*, 134(1) :205–210, Jan 2004.
- H. Ylihärsilä, E. Kajantie, C. Osmond, T. Forsén, D. J. P. Barker, and J. G. Eriksson. Birth size, adult body composition and muscle strength in later life. *Int J Obes (Lond)*, 31(9) :1392–1399, Sep 2007. doi : 10.1038/sj.ijo.0803612. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803612>.

Annexes

Annexe A
Articles publiés

A.1 Niveaux de facteurs de risque cardiovasculaire et leurs relations avec le surpoids et la distribution de la masse grasse chez l'enfant



Cardiovascular risk factor levels and their relationships with overweight and fat distribution in children: The Fleurbaix Laventie Ville Santé II study[☆]

Jérémie Botton^{a,b,*}, Barbara Heude^{a,b}, Adrien Kettaneh^{a,b}, Jean-Michel Borys^c,
Agnès Lommez^c, Jean-Louis Bresson^{d,e}, Pierre Ducimetiere^{a,b}, Marie-Aline Charles^{a,b}
the FLVS Study Group¹

^aINSERM, Unit 780, IFR69, F-94807 Villejuif Cedex, France

^bUniv Paris Sud, Faculty of Medicine, IFR69, F-94276, France

^cFLVS Association, Fleurbaix Laventie Ville Santé Association, F-62840 Laventie, France

^dINSERM, Le Kremlin-Bicêtre Cedex, CIC930, Hôpital Necker-Enfants Malades, F-75015 Paris, France

^eUniv Paris 5 René Descartes, F-75270 Paris Cedex 06, France

Received 3 April 2006; accepted 19 December 2006

Abstract

This study aimed to document for the first time in a general population of French children the prevalence and levels of cardiovascular risk factors and to assess separately in boys and girls whether these risk factors were associated with fat mass distribution independently of subcutaneous overall adiposity. A cross-sectional analysis of baseline data from 452 children (235 boys and 217 girls) aged 8 to 17 years included in a 1999 population-based epidemiologic study (the Fleurbaix Laventie Ville Santé II study) was made. Overweight was defined according to the International Obesity Task Force references and the 90th percentiles of the French body mass index curves. The thresholds of parameters defining cardiovascular and metabolic risks were the 95th percentile of the Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents for blood pressure and those of the American Academy of Pediatrics for lipids. Anthropometric and biological parameters were described by sex and according to overweight status. Partial correlations between cardiovascular risk factors and anthropometric measures of adiposity (body mass index, sum of 4 skinfold thicknesses, waist circumference, waist-to-height ratio) were calculated. Then, these correlations were additionally adjusted for the sum of 4 skinfold thicknesses. High plasma triglycerides, high insulin concentration, and low plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration were associated with all measures of adiposity ($|r| \geq 0.20$, $P < .002$). When obese children were excluded, overweight children already had high triglycerides and low HDL-C levels, respectively, 2 and 20 times more frequently than normal-weight children did. Among overweight children, 7.7% had at least 2 risk factors among high blood pressure, high plasma triglycerides or glucose, and low HDL-C concentration vs 0.25% among normal-weight children ($P = .002$). After adjusting for the sum of skinfolds, an independent association between the risk factors and waist circumference was found in girls. In conclusion, (a) modest excess weight is associated with increased levels of cardiovascular risk factors. (b) In girls, abdominal fat distribution is associated with cardiovascular risk factors, independently of overall adiposity. (c) International definition of abdominal obesity in children is required to standardize studies and to progress in the evaluation of childhood obesity and its consequences.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

[☆] From the INSERM U780-IFR69 “Recherche en Épidémiologie et Biostatistique,” F-94807 Villejuif Cedex, France.

* Corresponding author. INSERM U780-IFR69 “Recherche en Épidémiologie et Biostatistique”, F-94807 Villejuif Cedex, France.

¹ Members of the Fleurbaix Laventie Ville Santé Group are as follows: Arnaud Basdevant, Jean-Michel Borys, Jean-Louis Bresson, Marie-Aline Charles, Pierre Ducimetière, Philippe Froguel, Barbara Heude, Agnes Lommez, Jean-Michel Oppert, Monique Romon.

1. Introduction

The prevalence of adult obesity has been increasing in France in the last 2 decades [1] as well as in other industrialized countries [2,3]. Relationships between obesity and cardiovascular and metabolic risk factors [4,5] and between obesity and mortality [6,7] have been unequivocally established in adults. Both the total amount of fat and

its distribution contribute to these relationships: increased abdominal fat is clearly associated with cardiovascular risk factors in adults [8–11].

Overweight and obesity prevalences are also increasing in children worldwide [12–14], and France is not spared [15,16]. Moreover, the recent increase in mean body mass index (BMI) in children has been reported to be accompanied by an even steeper increase in waist circumference (WC) [17], an acceptable surrogate marker for abdominal fat mass. In children, an increase in abdominal fat mass is also associated with increased levels of cardiovascular risk factors [18,19], and WC could be better than BMI in identifying children susceptible to develop cardiovascular diseases in adulthood [20,21]. Few studies have tested whether abdominal fat is associated with cardiovascular risk factors irrespective of the total amount of fat in children [22,23]. None of these studies analyzed sexes separately.

Our first aim was to report the prevalence of high levels of cardiovascular risk factors in association with overweight, as defined by the International Obesity Task Force (IOTF) [24], in a sample of French nonobese children aged 8 to 17 years from the general population. The prevalence of the cluster of cardiovascular risk factors included in the National Cholesterol Education Program definition of the metabolic syndrome in adults (ie, plasma blood glucose, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C] concentration, and blood pressure) was also evaluated. Our second aim was to assess, for the first time separately in boys and girls, whether cardiovascular risk factors are associated with children's abdominal fat mass independently of subcutaneous fat mass, as already shown in adults.

2. Population and methods

2.1. Population

The children were recruited in 1992 in Fleurbaix and Laventie, 2 neighboring towns in northern France with 2488 and 4426 inhabitants, respectively, when the Fleurbaix Laventie Ville Santé (FLVS) study started. The first part of the study, FLVS I, was a 5-year follow-up of children involved in a nutritional education program that recruited all families with at least one child in the classes from the last section of preschool to the last section of primary school [25].

The second part, FLVS II, was an epidemiologic study on the determinants of weight change in the population. This study was proposed in 1999 to every family who participated in the FLVS I study. We recruited and examined 294 families among the 393 families still living in the 2 towns who could be contacted (acceptance rate, 75%). All family members aged 8 years or older (1113 participants, including 251 girls and 256 boys aged 8 to 17 years) were examined in their homes in 1999. The FLVS II study was reviewed by an ethics committee (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

[CCPPRB], Lille, France). Confidentiality of data complied with French regulations (Loi Informatique et Liberté). Before participants entered into the study, a written consent was obtained from them and from their parents for those younger than 18 years.

This article used cross-sectional data collected from the children when they were included in the FLVS II study in 1999. The 34 girls and 21 boys who had at least one missing parameter in anthropometric, blood pressure, or biological measurements were excluded from all analyses. They were younger (12.7 ± 2.8 vs 13.6 ± 2.5 years, $P = .01$), and after age adjustment, boys were shorter (152 ± 18 vs 161 ± 15 cm, $P = .007$) than those with complete data. None of the other parameters were significantly different between excluded and nonexcluded children. Most of the missing values (62%) concerned biological parameters. Missing blood samples were more often due to the refusal of the younger children, and this partly accounts for this age difference. Thus, the present article concerned 217 girls and 235 boys.

2.2. Measurements

Trained physicians collected anthropometric data. Weight was measured to the nearest 0.1 kg with participants wearing light clothes and without shoes, and height was measured to the nearest centimeter. Waist circumference was measured to the nearest 0.5 cm during expiration when breathing normally at the smallest diameter between the iliac crest and the lower rib. The thickness of 4 skinfolds was measured in duplicate to the nearest 0.1 mm using Harpenden calipers on the left side of the body: tricipital (posterior aspect of the arm at the midpoint between the acromion and the olecranon), bicipital (anterior aspect of the arm at the midpoint between the acromion and the olecranon), subscapular (1 cm below the inferior angle at the scapula), and suprailiac (1 cm over the iliac crest at the midaxillary line). The duplicate measures were averaged. The sum of skinfolds and BMI (weight in kilograms divided by the square of height in meters) were calculated. Because WC is positively correlated with height in children after taking age and Tanner stage into account ($r = 0.30$ in our population), a waist-to-height ratio was also calculated, as previously suggested [26]. Pubertal stage was determined according to Tanner classification [27].

A 20-mL blood sample was obtained after an overnight fast for the measurement of total cholesterol, HDL-C, triglyceride, glucose, and insulin concentrations (Bi-insulin IRMA kit, Sanofi Pasteur, Marne-la-Coquette, France). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated using Friedewald estimation [28]. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured using an automatic device (OMRON 705CT, OMRON Matsusaka Co Ltd, Japan), with an adapted cuff on the right arm after approximately 5 minutes of rest in a sitting position. Three measurements at 2-minute intervals were recorded and averaged.

Table 1
Characteristics by sex

	Boys (n = 235)	Girls (n = 217)	P ^a
General characteristics			
Age (y)	13.6 ± 2.4	13.6 ± 2.6	.87
Tanner stage			
1	19% (45)	18% (39)	.10
2	20% (47)	12% (26)	
3	19% (45)	21% (45)	
4	28% (65)	28% (62)	
5	14% (33)	21% (45)	
Weight (kg)	49 ± 15	47 ± 13	.0002
Height (cm)	161 ± 15	156 ± 12	<.0001
Adiposity parameters			
BMI (kg/m ²)	18.3 ×/÷ 1.17	18.8 ×/÷ 1.17	.24
Sum of the 4 mean skinfolds (mm)	33.2 ×/÷ 1.61	45.5 ×/÷ 1.53	<.0001
WC (cm)	67.7 ± 8.8	65.2 ± 7.6	<.0001
Waist-to-height ratio	0.42 ± 0.04	0.42 ± 0.04	.36
F-normal	91% (214)	92% (199)	.79
F-overweight ^b	9% (21)	8% (18)	
IOTF ^c -normal	90% (212)	89% (193)	.68
IOTF-overweight	8% (20)	9% (19)	
IOTF-obese	1% (3)	2% (5)	
Cardiovascular and metabolic risk factors			
Total cholesterol (mmol/L)	4.05 ×/÷ 1.19	4.30 ×/÷ 1.20	<.0001
LDL-C (mmol/L)	2.16 ×/÷ 1.31	2.36 ×/÷ 1.32	<.0001
HDL-C (mmol/L)	1.55 ± 0.34	1.55 ± 0.34	.55
Triglycerides (mmol/L)	0.662 ×/÷ 1.50	0.735 ×/÷ 1.45	.003
Glucose (mmol/L)	4.76 ×/÷ 1.08	4.65 ×/÷ 1.09	.001
Insulin (pmol/L)	33.1 ×/÷ 1.78	39.3 ×/÷ 1.78	.002
SBP (mm Hg)	110.1 ± 12.0	105.0 ± 11.1	<.0001
DBP (mm Hg)	61.8 ± 9.0	62.3 ± 8.6	.79
High blood pressure	5.5% (13)	3.2% (7)	.25

Data are expressed as mean ± SD, geometric mean ×/÷ geometric SD, or percentage (number).

^a Student *t* test for sex comparisons of quantitative variables and χ^2 or exact Fisher test for sex comparisons of qualitative variables.

^b Defined as the 97th percentile of the French BMI reference curves.

^c Overweight and obesity defined by IOTF cutoff.

2.3. Definitions and cutoff points

We used recommended cutoff points whenever specific recommendations were made for higher values in children.

Overweight and obesity were defined according to the IOTF sex- and age-specific BMI cutoffs [24]. For comparison with other French data, we also used the 97th percentiles of the French BMI reference curves for age and sex to define F-overweight [29].

The 95th percentiles of age, sex, height, SBP, and DBP reference curves established by the US National High Blood Pressure Education Program defined high blood pressure [30]. High blood lipid concentrations were defined according to the American Academy of Pediatrics' recommendations for children: thresholds of 5.2 mmol/L (2.0 g/L) for total cholesterol, 3.4 mmol/L (1.3 g/L) for LDL-C, and 0.9 mmol/L (0.35 g/L) for HDL-C [31]. We chose the threshold of 1.5 mmol/L (1.3 g/L) for triglycerides. It corresponds to the 95th percentile during the second decade of life [32]. Fasting plasma glucose higher than 6.1 mmol/L (1.10 g/L) was considered as impaired fasting glucose according to the Expert

Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [33].

2.4. Data analysis

Results are given as arithmetic mean ± SD, geometric mean ×/÷ geometric SD for log-transformed variables, or percentage (number). Body mass index and sum of skinfolds were log-transformed as were total cholesterol, LDL-C, triglycerides, plasma glucose, and insulin. All comparisons between sexes or weight-status groups used Student, χ^2 , or exact Fisher tests, as appropriate.

Quantitative analyses were performed separately in boys and girls because of different patterns between sexes and some interactions between anthropometric parameters and sex for the biological parameters.

Comparisons of mean values between normal and overweight groups were adjusted for age and Tanner stage by analysis of covariance using general linear models.

Prevalences of cardiovascular and metabolic risk factors were compared between normal and overweight children in separate logistic models, with each cardiovascular risk factor

Table 2
Anthropometric variables and cardiovascular risk factors according to the IOTF-overweight status

Variable	Boys		Girls	
	Not IOTF-OW (n = 212)	IOTF-OW (n = 20)	Not IOTF-OW (n = 193)	IOTF-OW (n = 19)
Age (y)	13.6 ± 2.5	13.6 ± 1.8	13.6 ± 2.6	12.8 ± 2.8
Weight (kg)	47.4 ± 13.3***	64.6 ± 13.7	45.8 ± 11.3**	54.5 ± 12.9
Height (cm)	161 ± 15	162 ± 13	156 ± 12	152 ± 12
BMI (kg/m ²)	17.7 ×/÷ 1.14***	24.2 ×/÷ 1.09	18.3 ×/÷ 1.14***	22.9 ×/÷ 1.12
WC (cm)	66.0 ± 6.9***	81.9 ± 7.3	63.9 ± 6.3***	73.8 ± 7.4
Waist-to-height ratio	0.41 ± 0.03***	0.51 ± 0.03	0.41 ± 0.03***	0.48 ± 0.04
Sum of skinfolds (mm)	30.0 ×/÷ 1.43***	80.3 ×/÷ 1.29	42.0 ×/÷ 1.44***	81.5 ×/÷ 1.31
Total cholesterol (mmol/L)	4.04 ×/÷ 1.18	4.14 ×/÷ 1.21	4.29 ×/÷ 1.20	4.32 ×/÷ 1.14
LDL-C (mmol/L)	2.14 ×/÷ 1.31	2.36 ×/÷ 1.38	2.34 ×/÷ 1.33	2.51 ×/÷ 1.20
HDL-C (mmol/L)	1.58 ± 0.34**	1.29 ± 0.34	1.58 ± 0.31**	1.40 ± 0.39
Triglycerides (mmol/L)	0.64 ×/÷ 1.49***	0.93 ×/÷ 1.48	0.72 ×/÷ 0.45	0.83 ×/÷ 1.47
Glucose (mmol/L)	4.75 ×/÷ 1.09	4.82 ×/÷ 1.06	4.63 ×/÷ 1.09	4.80 ×/÷ 1.08
Insulin (pmol/L)	31.3 ×/÷ 1.76***	54.8 ×/÷ 1.56	37.7 ×/÷ 1.75*	52.3 ×/÷ 1.93
SBP (mm Hg)	110 ± 12	113 ± 13	105 ± 11	106 ± 12
DBP (mm Hg)	61.6 ± 9.3	64.0 ± 6.9	61.5 ± 8.2*	65.9 ± 8.9

Data are expressed as mean ± SD or geometric mean ×/÷ geometric SD. The IOTF-obese were excluded from the comparison because they were too few to constitute a separate group. OW indicates overweight.

* $P < .05$ (Student t test for comparisons between the 2 groups of overweight status).

** $P < .01$ (Student t test for comparisons between the 2 groups of overweight status).

*** $P < .0001$ (Student t test for comparisons between the 2 groups of overweight status).

as dependent variable and overweight status as a dichotomous explicative variable, with adjustment for sex, age, and Tanner stage. As the number of overweight subjects in both sexes was small, boys and girls were pooled for this analysis. Obese children were excluded from these comparisons, as they were too few to constitute a separate group.

Partial Pearson correlations, adjusted for age and Tanner stage, were calculated between anthropometric variables and cardiovascular risk factors. Then, to test for an effect of abdominal fat variables (WC and waist-to-height ratio) on cardiovascular risk factors independently of subcutaneous fat mass, they were additionally adjusted for the sum of skinfolds.

Because of the presence of siblings in our study population, analysis had to take into account familial resemblance. In the analysis of quantitative variables, we introduced a nuclear family variable as a random effect in a linear mixed model. The partial correlation coefficient between 2 variables, X_1 and X_2 , was obtained by the

Pearson correlation between the residuals of the regressions of X_1 and X_2 on the adjustment factors that included a random effect for the nuclear family variable [34].

SAS software version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses. All significance tests were 2-sided, and a probability value of less than .05 was considered significant.

3. Results

3.1. Descriptive characteristics

The children studied had a mean age of 13.6 years, with no difference between boys and girls (Table 1). More girls (21%) than boys (14%) had reached Tanner stage 5. The sum of skinfold thicknesses was higher in girls than in boys ($P < .0001$). Waist circumference was significantly larger in boys ($P < .0001$), but the waist-to-height ratios were similar ($P = .36$). Body mass index was not significantly different between sexes; approximately 10% of children were overweight or obese according to the

Table 3
Percentage of children with high level of cardiovascular risk factors according to IOTF-overweight status (girls and boys pooled)

Cutoffs	Not IOTF-OW (n = 405)	IOTF-OW ^a (n = 39)	P^b
Total cholesterol	≥ 5.2 mmol/L	10%	.58
LDL-C	≥ 3.4 mmol/L	5.9%	1.0
HDL-C	≤ 0.9 mmol/L	0.5%	<.0001
Triglycerides	≥ 1.5 mmol/L	3.7%	.08
Glucose	≥ 6.1 mmol/L	1.0%	1.0
SBP	≥ 95th percentile	3.2%	.01
DBP	≥ 95th percentile	0.7%	.31
≥ 2 risk factors ^c	≥ 2	0.25%	.002

^a IOTF-obese were excluded.

^b P values of a logistic regression, with cardiovascular risk factors as dependent variables; overweight status as explicative variable; and sex, age, and Tanner stage as adjustment variables.

^c Among those pertaining to the adult definition of the metabolic syndrome (high plasma triglyceride and glucose, low plasma HDL-C, high blood pressure).

Table 4

Pearson correlation coefficients between cardiovascular and metabolic risk factors and anthropometric parameters, adjusted for age and Tanner stage in boys (n = 235) and girls (n = 217)

	Height	BMI ^a	Sum of skinfolds ^a	Waist-to-height ratio
Boys				
Total cholesterol ^a	-0.10	0.00	0.02	0.03
LDL-C ^a	-0.09	0.09	0.12	0.16*
HDL-C	-0.13*	-0.31***	-0.32***	-0.32***
Triglycerides ^a	0.08	0.22**	0.26***	0.20**
Glucose ^a	0.07	0.09	0.13*	0.05
Insulin ^a	0.14*	0.34***	0.37***	0.28***
SBP	0.08	0.19**	0.16*	0.16*
DBP	0.07	0.20**	0.12	0.14*
Girls				
Total cholesterol ^a	-0.18**	0.06	0.06	0.14*
LDL-C ^a	-0.16*	0.14*	0.17*	0.19**
HDL-C	-0.06	-0.24**	-0.33***	-0.23**
Triglycerides ^a	-0.09	0.26***	0.27***	0.36***
Glucose ^a	0.20**	0.16*	0.11	0.16*
Insulin ^a	0.11	0.34***	0.26**	0.27***
SBP	0.01	0.13	0.01	0.12
DBP	0.00	0.31***	0.22**	0.26**

^a Log-transformed variables.

* $P < .05$.

** $P < .01$.

*** $P < .0001$.

IOTF definition, and 9% were overweight or obese according to the French definition.

Triglycerides were slightly, but significantly, higher in girls ($0.66 \times / \pm 1.50$ vs $0.74 \times / \pm 1.45$ mmol/L, $P = .003$) as were LDL-C and total cholesterol ($P < .0001$ for both); however, HDL-C concentration was similar in boys and girls ($P = .55$). Plasma glucose concentration was slightly higher in boys than in girls ($4.76 \times / \pm 1.08$ vs $4.65 \times / \pm 1.09$ mmol/L, $P = .001$), and plasma insulin was lower in boys ($P = .002$). Systolic but not diastolic blood pressure was significantly higher in boys. High blood pressure was not significantly different even if it was more prevalent in boys (5.5% vs 3.2%, $P = .25$).

3.2. Cardiovascular risk factors and overweight

Mean values of cardiovascular and metabolic risk factors and anthropometric parameters are presented by sex and according to IOTF BMI cutoffs (excluding obesity) in Table 2. Mean height was not significantly different between BMI groups, and, as expected, all other anthropometric parameters were higher in overweight children. In both sexes, HDL-C was significantly lower, and triglycerides and insulin were significantly higher in IOTF-overweight children. Glucose and total cholesterol or LDL-C were not significantly different according to the overweight status in either sex.

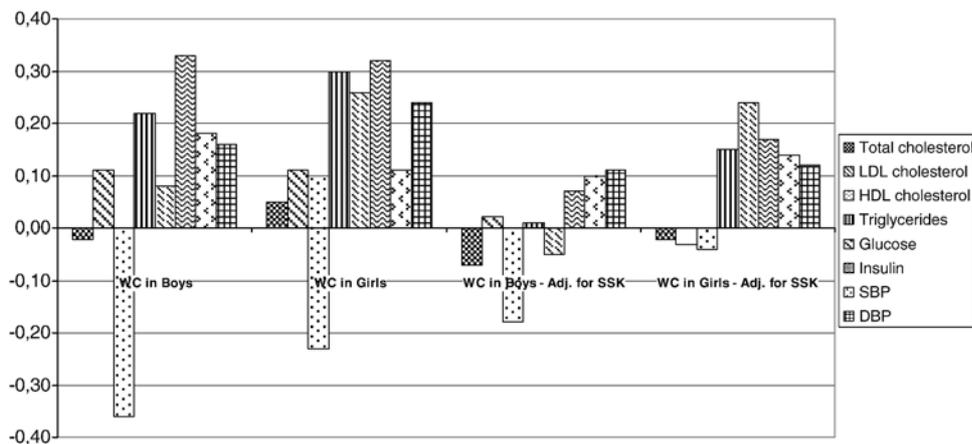


Fig. 1. Pearson correlation between cardiovascular risk factors and WC adjusted for age and Tanner stage, with and without an additional adjustment for the sum of skinfolds (Adj. for SSK) in 235 boys and 217 girls (statistical significance, $|r| > 0.13$).

The percentages of children with high levels of cardiovascular risk factors (as defined in the Population and methods section) are presented according to IOTF-overweight status in Table 3, with both sexes pooled. The most striking difference between normal- and overweight children was the low HDL-C, which reached 13% in IOTF-overweight children vs 0.5% in normal-weight children ($P < .0001$). High SBP was more prevalent in overweight children (13% in IOTF-overweight vs 3.2% in normal weight, $P = .01$). Prevalences of other risk factors tended to be higher in overweight children, but the differences did not reach significance. Only 4 children had at least 2 of the biological cardiovascular risk factors of the adult National Cholesterol Education Program definition of the metabolic syndrome exceeding the thresholds adapted to children: 1 with normal weight (0.25%) vs 3 overweight (7.7%, $P = .002$).

3.3. Correlations between anthropometric measurements and cardiovascular risk factors

Pearson correlation coefficients between anthropometric variables and cardiovascular risk factors adjusted for age and Tanner stage are presented in Table 4, and those between WC and cardiovascular risk factors are presented in Fig. 1.

Height was correlated with HDL-C ($r = -0.13$) and insulin ($r = 0.14$) in boys and with total cholesterol, LDL-C, and plasma glucose in girls ($r = -0.18$, $r = -0.16$, and $r = 0.20$, respectively). Among the cardiovascular risk factors, HDL-C, triglycerides, and insulin concentration ($|r| \geq 0.20$, $P < .002$) were strongly correlated with all other anthropometric parameters in boys and girls. Although correlations with LDL-C were lower, significant coefficients were observed with sum of skinfolds ($r = 0.17$) and BMI ($r = 0.14$) in girls and with waist-to-height ratio in both sexes ($r = 0.16$ in boys and $r = 0.19$ in girls). Total cholesterol was not significantly correlated with the anthropometric parameters except for waist-to-height ratio in girls ($r = 0.14$). Plasma glucose concentration was correlated with all anthropometric parameters in girls but not significantly so with sum of skinfolds. In boys, however, there was a weak relationship with sum of skinfolds only ($r = 0.13$, $P = .05$). Both SBP (range, 0.16–0.19) and DBP (range, 0.12–0.20) were correlated with almost all of the anthropometric variables in boys (correlations were not significant between DBP and sum of skinfolds), whereas only DBP was significantly associated with adiposity in girls (range, 0.22–0.31).

3.4. Additional adjustment for the sum of skinfolds

Fig. 1 presents the correlation coefficients between WC and the cardiovascular risk factors adjusted for age and Tanner stage, with and without an additional adjustment for the sum of skinfolds. Correlations between waist-to-height ratio and cardiovascular risk factors are only cited when different from those with WC.

Most of the cardiovascular risk factors were significantly correlated with WC in girls as in boys except for total

cholesterol and LDL-C in both sexes, glucose in boys, and SBP in girls. The stronger correlations were observed between WC and HDL-C ($r = -0.36$) and insulin concentration ($r = 0.33$) in boys and between WC and triglycerides ($r = 0.30$) and insulin concentration in girls ($r = 0.32$).

In boys, once subcutaneous fat mass was accounted for, none of the relationships with cardiovascular risk factors remained significant except for HDL-C, which was still negatively associated with WC ($r = -0.18$, $P = .005$) but not with waist-to-height ratio ($r = -0.12$, $P = .07$).

In girls, correlations remained significant between WC and triglycerides ($r = 0.15$), glucose ($r = 0.24$), and insulin concentration ($r = 0.17$) and were increased with SBP ($r = 0.14$, $P = .04$). The strong correlation between waist-to-height ratio and triglycerides persisted ($r = 0.24$, $P = .0003$), but the waist-to-height ratio was no longer significantly associated with plasma glucose concentration ($r = 0.11$, $P = .10$).

Finally, the very strong correlation between insulin concentration and WC or waist-to-height ratio disappeared in boys ($r = 0.33$ to 0.07 and $r = 0.28$ to -0.02 , respectively) and decreased in girls ($r = 0.32$ to 0.17 and $r = 0.27$ to 0.08, respectively) after adjusting for subcutaneous adiposity.

4. Discussion

In our population of healthy French children, the cardiovascular risk factors most strongly associated with overweight or adiposity parameters were fasting plasma triglycerides, insulin concentrations and blood pressure (positively), and plasma HDL-C concentration (negatively). After adjusting for subcutaneous fat, an association between these risk factors and abdominal fat distribution persisted for triglycerides and blood pressure in girls only, but this mostly disappeared for insulin concentration.

A limitation of our study is that adiposity was assessed with anthropometric measurements, which are less accurate than those of dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). However, DXA is not applicable to large epidemiologic studies. Moreover, WC is considered as an appropriate marker of abdominal obesity in children [22], and the sum of skinfolds as a good indicator of overall adiposity [35–37]. Furthermore, our sample is not representative of the French children population. Indeed, the included children lived in 2 towns in northern France. They underwent a special nutritional education program at school for 5 years and accepted to participate in a longitudinal epidemiologic study [25]. The prevalence of overweight (including obesity) was approximately 10%, whereas it was closer to 15% in contemporary samples of French children [16,38]. This relatively low prevalence is probably due to the low participation rate of the overweight children in the longitudinal FLVS II study compared with the FLVS I (8.0% vs 13.5%) rather than to the effect of the nutritional education program. Indeed, we documented a rise in the

mean BMI and in the prevalence of obesity in girls in cross-sectional studies of 5- to 12-year-old children performed before and 8 years after the beginning of the program in the schools [15]. To our knowledge, no other descriptive report on cardiovascular risk factors in overweight French children has been published so far. Because of these limitations, we believe that our reported prevalences and correlations represent a minimal estimate of the true situation.

We can therefore conclude from our study that overweight, as defined by IOTF, is associated with biological signs of insulin resistance and its associated dyslipidemia. The prevalence of clustered risk factors is low in the overweight nonobese children. Only 4 children (0.90%) in the overall overweight nonobese population presented with 2 or more of the metabolic syndrome risk factors; 3 (7.7%) among the overweight children did. A German study on overweight children also found noticeable prevalences of dyslipidemia, with figures even higher than those in our population: 16% for high triglyceride levels (defined as >1.7 mmol/L) and 17% for low HDL-C [39]. However, these children were selected in obesity centers and had probably a mean BMI (not reported) higher than that of our overweight children.

Waist circumference was the adiposity parameter most strongly associated with cardiovascular risk factors in our study as in most other studies [19,21]. It has been widely demonstrated that WC is a good predictor of cardiovascular risk factors in adults [40–42], and it is now used in the adult definitions of metabolic syndrome [43]. Several studies showed that in children, WC is also a good anthropometric parameter to evaluate cardiovascular and metabolic risks [20,21].

Another indicator of abdominal adiposity is waist-to-height ratio. Several studies reported that this was a better indicator of cardiovascular risk factors than BMI or WC itself [20,44–46], but others have not found any difference [21,47]. In our study, the correlations between the cardiovascular risk factors and WC or waist-to-height ratio were roughly similar. However, total cholesterol in girls and LDL-C in both sexes were significantly associated with waist-to-height ratio and not with WC, similar to a previous report [48].

When cardiovascular risk factors were associated with height, the correlation pattern between WC or waist-to-height ratio and cardiovascular risk factors was different. This could be a strength of using waist-to-height ratio as a parameter less influenced by height. After taking age and Tanner stage into account, WC was still closely related to height in our population ($r = 0.30$, $P < .0001$). Moreover, WC was dependent on age and sex, whereas waist-to-height ratio was not, as shown in another study [21]. Hence, as suggested before [40] and confirmed more recently [48], one particular advantage of the waist-to-height ratio may be that effects independent of age, sex, and height could be identified. It may be possible to define a unique cutoff for all children to define high WC whatever the age and sex. For

example, Ho et al [49] suggested that in adults, a simple message that one's WC should not exceed half the stature could be recommended to the public. This threshold has already been used in a population of young adult students [50]. This parameter should be validated in large cohorts of children as a simple measurement allowing the screening of children at risk for cardiovascular diseases.

It is still not clear whether the effects of abdominal fat on cardiovascular risk factors are independent of the effects of total body fat [51]. We evaluated in our study whether WC was associated with cardiovascular risk factors independently of subcutaneous fat mass level in children. Other studies have looked at the differential relationship of fat localization measures and cardiovascular risk factors. One such study found that trunk skinfolds predicted cardiovascular disease risk factors to the same extent as did total fat mass by DXA, and in some cases independently of total fatness [23]. In another study, authors included both the percentage of body fat and fat distribution in a stepwise multiple linear regression analysis and found that fat distribution was a more important independent correlate of cardiovascular risk factors (high triglycerides, low HDL-C, high systolic blood pressure, high left ventricular mass) than percentage of fat mass [52].

These 2 studies did not perform analyses separately according to sex, whereas we consider that this was more appropriate. Indeed, boys and girls present quite different growth patterns in fat mass, lean mass, and fat distribution especially during puberty. Even in our relatively small population, some interactions were significant between anthropometric parameters and sex in relation with some biological parameters (eg, in the relation between waist-to-height ratio and triglycerides, $P = .02$).

The associations found only in girls between WC parameters and cardiovascular risk factors after taking the sum of skinfolds into account were primarily surprising. A central fat distribution is considered as a male-specific pattern and an explanation for the high prevalence of cardiovascular disease in men compared with women [53]. We hypothesized that the fat distribution is more homogeneously centrally distributed in boys and its effect on cardiovascular risk factors would not be distinguished from that of subcutaneous fat mass. Conversely, in girls, there is more variability in the fat distribution, from a gynoid to an android pattern, for a given level of total fat mass. However, we only found a slightly higher correlation between WC and the sum of 4 skinfolds in boys ($r = 0.83$) than in girls ($r = 0.68$).

One particular result from our study was that the very high positive correlations between anthropometric parameters and insulin concentration disappeared after the adjustment for subcutaneous fat mass, suggesting that subcutaneous fat mass has a role in the relation between abdominal fat distribution and hyperinsulinemia in these children. Furthermore, plasma glucose was more correlated

with anthropometric parameters in girls than in boys. This may be in agreement with the higher prevalence of type 2 diabetes mellitus in adolescent girls than in adolescent boys [54].

5. Conclusion

In conclusion, modest excess weight using the IOTF definition of overweight, is associated with higher levels of metabolic markers of insulin resistance in boys and girls. In girls only, some metabolic factors were significantly related to the fat distribution independently of the overall amount of fat. An international definition of abdominal obesity in children is required to standardize studies, and to evaluate and prevent consequences of childhood obesity. Our study is important to consider in the context of the increase of obesity and particularly the associated increase in WC in women. How it could affect in the long-term the relative protection of women against cardiovascular diseases remains to be determined.

Acknowledgments

Marie-Aline Charles received grants from the Association de Langue Française pour l'étude des diabètes et du métabolisme and from the Mutuelle Generale de l'Education Nationale. We thank Laboratoires Knoll, CEDUS (Centre d'Etudes et de Documentation du Sucre), Groupe Fournier, Lesieur, Nestlé France, Produits Roche, and TEPRAL (Centre de recherche des brasseries Kronenbourg) for their support to the FLVS studies.

We thank the parents and their children who agreed to participate in the study.

References

- Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. Prevalence of obesity in adults in France: the situation in 2000 established from the OBEPI Study. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63(2 Pt 1):154-8.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.
- Sundquist K, Qvist J, Johansson SE, et al. Increasing trends of obesity in Sweden between 1996/97 and 2000/01. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:254-61.
- Huang KC, Lin WY, Lee LT, et al. Four anthropometric indices and cardiovascular risk factors in Taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1060-8.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
- Allison DB, Faith MS, Heo M, et al. Hypothesis concerning the U-shaped relation between body mass index and mortality. *Am J Epidemiol* 1997;146:339-49.
- Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, et al. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men—a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:33-7.
- Van Gaal L, Rillaerts E, Creten W, et al. Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. Preliminary results. *Diabetes Care* 1988;11:103-6.
- Von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, et al. Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:941-9.
- Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, et al. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143-50.
- Bertrais S, Balkau B, Vol S, et al. Relationships between abdominal body fat distribution and cardiovascular risk factors: an explanation for women's healthier cardiovascular risk profile. The D.E.S.I.R Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1085-94.
- Frye C, Heinrich J. Trends and predictors of overweight and obesity in East German children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:963-9.
- Matsushita Y, Yoshiike N, Kaneda F, et al. Trends in childhood obesity in Japan over the last 25 years from the national nutrition survey. *Obes Res* 2004;12:205-14.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-32.
- Heude B, Lafay L, Borys JM, et al. Time trend in height, weight, and obesity prevalence in school children from Northern France, 1992-2000. *Diabetes Metab* 2003;29:235-40.
- Rolland-Cachera MF, Castetbon K, Arnault N, et al. Body mass index in 7-9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1610-6.
- McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003;326:624.
- Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;70(1 Part 2):149S-56S.
- Maffèis C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:566-72.
- Lin WY, Lee LT, Chen CY, et al. Optimal cut-off values for obesity: using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1232-8.
- Savva SC, Tomaritis M, Savva ME, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1453-8.
- Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;152:1179-84.
- Teixeira PJ, Sardinha LB, Going SB, et al. Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obes Res* 2001;9:432-42.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
- Maillard G, Charles MA, Lafay L, et al. Macronutrient energy intake and adiposity in non obese prepubertal children aged 5-11 y (the Fleurbaix Laventie Ville Sante Study). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1608-17.
- Patel S, Unwin N, Bhopal R, et al. A comparison of proxy measures of abdominal obesity in Chinese, European and South Asian adults. *Diabet Med* 1999;16:853-60.
- Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1962.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, et al. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:13-21.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on

- the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98(4 Pt 1): 649-58.
- [31] American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition DL. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt 1):141-7.
- [32] Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1): 1175-82.
- [33] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1): S5-S20.
- [34] Brown H, Prescott R. *Applied mixed models in medicine*. Chichester (UK): John Wiley and Sons Ltd; 1999.
- [35] Durmin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97.
- [36] Gutin B, Litaker M, Islam S, et al. Body-composition measurement in 9-11-y-old children by dual-energy X-ray absorptiometry, skinfold-thickness measurements, and bioimpedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996;63:287-92.
- [37] Lean ME, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1996;63:4-14.
- [38] De Peretti C, Castebon K. Surpoids et obésité chez les adolescents scolarisés en classe de troisième. *Etudes et Résultats*, no. 283, janvier 2004, DREES.
- [39] Reinehr T, Andler W, Denzer C, et al. Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15: 181-7.
- [40] Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.
- [41] Wang J. Waist circumference: a simple, inexpensive, and reliable tool that should be included as part of physical examinations in the doctor's office. *Am J Clin Nutr* 2003;78:902-3.
- [42] Wang Z, Hoy WE. Waist circumference, body mass index, hip circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular disease in Aboriginal people. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:888-93.
- [43] Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
- [44] Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. *BMJ* 1996;313: 559-60.
- [45] Ashwell M, Lejeune S, McPherson K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. *BMJ* 1996;312:377.
- [46] Hara M, Saitou E, Iwata F, et al. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese school-children. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:127-32.
- [47] Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:610-6.
- [48] Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr* 2005;146:482-8.
- [49] Ho SY, Lam TH, Janus ED. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol* 2003;13:683-91.
- [50] Bertias G, Mammis I, Linardakis M, et al. Overweight and obesity in relation to cardiovascular disease risk factors among medical students in Crete, Greece. *BMC Public Health* 2003;3:3.
- [51] Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J Nutr* 1998;128(2 Suppl):411S-4S.
- [52] Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, et al. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99:541-5.
- [53] Price JF, Fowkes FG. Risk factors and the sex differential in coronary artery disease. *Epidemiology* 1997;8:584-91.
- [54] Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.

A.2 Relation entre la concentration de gamma-glutamyltransferase et la masse grasse dans une population d'enfants âgés de 8 à 17 ans en population générale



ELSEVIER
MASSON

Available online at www.sciencedirect.com



Diabetes & Metabolism 33 (2007) 354–359

Diabetes
& Metabolism

<http://france.elsevier.com/direct/diabet>

Original article

Relationship between gamma-glutamyltransferase and fat mass in a general population of 8–17 years old children. The FLVS II study

J. Botton^{a,b,*}, B. Heude^{a,b}, P. Andre^{a,b}, J.L. Bresson^{c,d}, P. Ducimetiere^{a,b}, M.A. Charles^{a,b},
The FLVS study group^{e,1}

^a *Inserm, U780, IFR69, 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif, France*

^b *Faculté de médecine, université Paris-Sud, IFR69, 63, rue Gabriel-Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France*

^c *Inserm, CIC930, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France*

^d *Faculté de médecine, université Paris-Descartes, 12, rue de l'École de médecine, 75270 Paris cedex 06, France*

^e *FLVS Association (Fleurbaix Laventie Ville Santé Association), 13, rue du 11-Novembre, 62840 Laventie, France*

Received 12 January 2007; accepted 25 March 2007

Available online 24 July 2007

Abstract

Aim. – Elevated gamma-glutamyltransferase (GGT) is positively associated with severity of obesity in obese children and with increased BMI and waist circumference in general populations of adults. We aimed to study the relationships between GGT and anthropometric parameters in a general population of children.

Methods. – This cross-sectional study was conducted in 219 boys and 214 girls included in the Fleurbaix Laventie Ville Santé II study. Weight, height, four skinfolds and waist circumference were measured. We compared the means of GGT activity according to gender and Tanner stage, and according to overweight status (IOTF definition) and quartiles of anthropometric parameters. We then calculated partial Pearson correlations by gender between GGT and anthropometric parameters taking age and Tanner stage into account.

Results. – GGT activity was higher in boys than in girls as soon as puberty started ($P < 0.001$). The higher difference was observed for Tanner stage III (GGT = 10.2 UI/L, CI95% of mean (9.5, 11.1) vs. 7.8 UI/L (7.2, 8.4)). Anthropometric parameters were significantly associated with GGT, particularly waist circumference ($r = 0.28$ in boys; $r = 0.24$ in girls). After an additional adjustment for sum of skinfolds, this correlation disappeared in boys ($r = 0.06$), and was still significant in girls ($r = 0.19$).

Conclusion. – In a general population of children, overweight and abdominal fat distribution were associated with increased GGT. As some studies have shown that GGT could predict the metabolic syndrome in children and type 2 diabetes in adults, the modest elevation of GGT observed in overweight children may be of pathophysiological importance in the long term.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Relation entre gamma-glutamyltransferase et masse grasse dans une population d'enfants âgés de 8 à 17 ans. Étude FLVS II

Objectif. – Une augmentation de la gamma-glutamyltransferase (γ GT) est associée positivement à la sévérité de l'obésité chez les enfants obèses et, en population générale, à une augmentation du BMI et du tour de taille chez l'adulte. Notre but était d'étudier la relation entre γ GT et paramètres anthropométriques chez l'enfant, en population générale.

Méthodes. – Cette étude transversale a été conduite chez 219 garçons et 214 filles inclus dans l'étude Fleurbaix Laventie Ville Santé II. Poids, taille, quatre plis cutanés et tour de taille étaient mesurés. Nous avons comparé les moyennes d'activité de la γ GT selon le sexe et le stade de Tanner, et selon le surpoids (définition IOTF) et les quartiles des paramètres anthropométriques. Nous avons ensuite calculé les corrélations partielles de Pearson par sexe entre γ GT et paramètres anthropométriques en ajustant sur âge et stade de Tanner.

* Corresponding author.

E-mail address: botton@vjf.inserm.fr (J. Botton).

¹ Members of the Fleurbaix Laventie Ville Santé Group: Arnaud Basdevant, Jean-Michel Borys, Jean-Louis Bresson, Marie-Aline Charles, Pierre Ducimetière, Philippe Froguel, Barbara Heude, Agnes Lommez, Jean-Michel Oppert, Monique Romon.

Résultats. – Dès le début de la puberté, l'activité de la γ GT était plus importante chez les garçons ($P < 0,001$). La plus grande différence était observée au stade de Tanner III (γ GT = 10,2, UI/l IC95 % de la moyenne [1,5;9,11] vs 7,8 UI/l [2,4;7,8]). Les paramètres anthropométriques étaient significativement associés à la γ GT, en particulier le tour de taille ($r = 0,28$ chez les garçons; $r = 0,24$ chez les filles). Après un ajustement supplémentaire sur la somme des plis, la corrélation disparaissait chez les garçons ($r = 0,06$) et restait significative chez les filles ($r = 0,19$).

Conclusion. – Dans une population générale d'enfants, le surpoids et une répartition abdominale des graisses étaient associés à une augmentation de la γ GT. Des études ont montré que la γ GT pouvait prédire l'apparition du syndrome métabolique chez l'enfant et le diabète de type 2 chez l'adulte. Les conséquences à long terme de l'augmentation modeste de la γ GT observée chez des enfants en surpoids restent à évaluer.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Children; Epidemiology; Gamma-glutamyltransferase; Overweight; Waist circumference

Mots clés : Enfants ; Épidémiologie ; Gamma-glutamyltransférase ; Surpoids ; Tour de taille

1. Introduction

In adults, liver steatosis is a well-known complication of obesity [1,2]. It is characterized by an increase in liver enzymes such as transaminases and gamma-glutamyltransferase (GGT) and can evolve into a fibrosis [3].

In liver disease, the mechanism leading to an increase in GGT is not well understood: it is probably not simply due to release of enzyme from damaged cells, but may also be due to a release of the enzyme expressed on the cell membrane more readily than usual [3]. Because of its low specificity, GGT is not commonly used alone as a marker of liver function [4]. Indeed, enzyme increases with drugs exposure and alcohol intake and is usually rather used as a marker of alcohol consumption or liver disease evolution [3].

A study has shown that steatosis can already occur in obese children [5]. The population of children is of interest to study this enzyme within its normal range, because they are mostly free of any drug or alcohol intake. Thus, they offer the opportunity to study the other sources of variability in GGT activity and especially the role of fat mass level and fat mass distribution. Little is known about GGT activity in the general population of children.

The first aim of our study was to provide a description of GGT concentration in boys and girls. The other aim was to assess the correlation between GGT and anthropometric indices of adiposity.

2. Methods

2.1. Population

The children were recruited in the cities of Fleurbaix and Laventie, two neighbour towns in northern France, with respectively 2488 and 4426 inhabitants in 1992, when the Fleurbaix-Laventie Ville Santé study (FLVS) started. The first part of the study, FLVS I, included all children attending primary school in the two cities. It was a 5-year follow-up of children involved in a nutritional education program at school and was described elsewhere [6].

The second part, FLVS II, is an epidemiological study on the determinants of weight change. This study was proposed to every family whose children participated in the FLVS I study. We recruited and examined, between April and September

1999, 294 families among the 393 families still living in the two towns (i.e. acceptance rate: 75%). All family members aged 8 years and over (1113 subjects) were examined at home, including healthy girls (251) and boys (256) aged 8–17 years. Written consent was obtained from participants and from their parents for those younger than 18 years. The FLVS II study was approved by the ethics committee (CCPPRB Lille, France) and the computer files comply with French regulations (Loi Informatique et Liberté).

The present study consists of a cross-sectional analysis of the data from the FLVS II baseline examination.

2.2. Measurements

Trained physicians collected anthropometric data and determined pubertal stage according to Tanner classification. Weight was measured in light clothes and without shoes to the nearest 0.1 kg, and height to the nearest cm. Waist circumference (WC) was measured to the nearest 0.5 cm, during an expiration, on a normally breathing subject and defined as the smallest diameter between iliac crest and the lower rib. Four skinfolds thicknesses were measured to the nearest 0.1 mm, in duplicate, using Harpenden callipers, on the left side of the body: tricipital (posterior aspect of the arm, at the midpoint between the acromion and the olecranon), bicipital (anterior aspect of the arm, at the midpoint between the acromion and the olecranon), subscapular (1 cm below the inferior angle at the scapula) and supra-iliac (1 cm over the iliac crest, at the midaxillary line). The two values were averaged and the sum of skinfolds was calculated. Body mass index ($BMI = \text{weight}/\text{height}^2$, in kg/m^2) was also calculated and weight status was defined according to the International Obesity Task Force (IOTF) gender- and age-specific BMI cut-off points [7].

A 20 mL blood sample was obtained after an overnight fast and GGT activity was measured at 30 °C with an automatic analyzer (Hitachi 917, normal range 5–24 UI/L). The serum samples were kept at 4 °C and analyzed within 48 h by a single Biochemistry Laboratory, Institut Pasteur, Lille, for all the subjects of the study.

2.3. Data analysis

Results are given as mean with 95% confidence interval of the mean (except in Table 1: mean and 95% confidence inter-

val of the variable) or percentage with number of subjects. Comparisons between genders were performed with Student's test, Chi-square or exact Fisher tests when appropriate. Parameters were log-transformed when their distribution was skewed, as for GGT activity.

Geometric mean GGT was described according to Tanner stage and gender, and interaction between the effects of Tanner stage and gender was tested.

Adjusted means of GGT activity were calculated according to gender specific quartiles of anthropometric factors (i.e. waist circumference, BMI and sum of skinfolds). For this analysis, we used linear models allowing adjustment for age and for pubertal stages as dummy variables. In the analysis of waist circumference, we additionally adjusted for height.

To assess the associations between anthropometric factors and GGT, we calculated partial Pearson correlation coefficients adjusted for age and pubertal stage. In a second step, in order to test for an association between BMI or WC and GGT independent of subcutaneous fat mass, correlations were additionally adjusted for the sum of skinfolds. In the analysis of waist circumference, we still additionally adjusted for height.

Because of the presence of brothers and sisters in our study population, analysis had to take into account the non-independence between observations from a same family. In that purpose, we introduced a nuclear family variable as a random effect in the linear models (mixed linear model). Partial correlation coefficient calculation had to be adapted as well. Partial correlation coefficient between two variables X1 and X2 is obtained by the Pearson correlation between the residuals of the regressions of X1 and X2 on the adjustment factors including random effect for each family [8].

SAS Software version 8.2 was used for all analyses. Tests were two-sided with alpha-risk equals to 0.05.

3. Results

A total of 433 children, 219 boys and 214 girls were included in the analyses. Eighteen children declared consuming alcohol at least once a week and were then excluded. Those children were significantly heavier and had higher GGT activ-

ity but the differences disappeared after adjustment for age, gender and Tanner stage (data not shown). In addition, 56 children were excluded from analyses because of missing measurements (essentially GGT activity in children who refused the blood drawing); those children were younger and after adjustment for age, the other parameters did not differ significantly from the other children (data not shown).

The boys and girls descriptive characteristics are shown in Table 1. Children were on average 13.5 years old and about 10% of them were overweight or obese, without any significant difference between boys and girls. Girls were more mature than boys ($P = 0.02$). Boys were taller than girls ($P = 0.001$) and had a higher waist circumference ($P = 0.004$); however, mean BMI and sum of skinfolds were significantly lower in boys than in girls ($P = 0.04$ and $P < 0.0001$, respectively). Mean GGT was higher in boys than in girls (9.7 UI/L vs. 8.2 UI/L; $P < 0.001$).

Fig. 1 shows the GGT activity according to gender and Tanner stage. In boys, GGT increased until Tanner stage 3; whereas in girls a U-shaped relationship was observed (P-interaction between Tanner stage and gender = 0.004). The maximum difference was therefore observed at Tanner stage III (mean GGT = 10.2 UI/L, 95% confidence interval of the mean: (9.5, 11.1) for boys and 7.8 UI/L (7.2, 8.4) for girls). Considering this pattern difference, the following analyses were performed separately in boys and girls.

Figs. 2–5 represent the mean GGT activity according to the quartiles of anthropometric factors (i.e. waist circumference, BMI, sum of skinfolds and overweight status). In boys, GGT activity increased significantly with increasing quartiles of BMI, waist circumference, sum of skinfolds and overweight status ($P < 0.01$). In girls, the associations were weaker and less significant. Interaction between gender and GGT was significant for waist circumference ($P = 0.003$) and borderline for BMI ($P = 0.07$) and overweight status ($P = 0.06$).

For the IOTF definition of obesity, GGT increased from 9.4 UI/L (9.1, 9.8) in normal weight boys to 11.7 UI/L (10.5, 12.9) in overweight or obese boys ($P = 0.0002$). In girls, GGT increased from 8.2 UI/L (7.9, 8.5) in normal weight to 9.4 UI/L (8.4, 10.5) in overweight or obese ($P = 0.02$) girls.

Table 1
Physical characteristics^a and GGT mean values of the study population: gender comparisons

	Boys (n = 219)	Girls (n = 214)	P
Age (years)	13.4 (8.8, 18.1)	13.5 (8.4, 18.7)	0.69
Weight (kg)	48.4 (20.3, 76.5)	47.0 (22.7, 71.4)	0.29
Height (cm)	160.2 (131.0, 189.4)	155.9 (132.1, 179.7)	0.001
BMI (kg/m ²)	18.2 (13.3, 24.8)	18.8 (13.8, 25.5)	0.04
Sum of skinfolds (mm)	33.0 (13.5, 80.5)	45.3 (20.0, 102.6)	< 0.0001
Waist circumference (mm)	66.8 (52.2, 85.4)	64.6 (52.0, 80.2)	0.004
Gamma GT (UI/L)	9.7 (5.8, 16.0)	8.2 (4.9, 13.9)	< 0.0001
Tanner stage			0.02
1	20 (44)	18 (39)	
2	21 (46)	12 (26)	
3	20 (43)	21 (45)	
4	28 (62)	28 (59)	
5	11 (24)	21 (45)	
Normal-weight	90.4 (198)	89.3 (191)	0.75
Overweight	8.7 (19)	8.9 (19)	
Obese	0.9 (2)	1.9 (4)	

^a mean (95% confidence interval of the variable) or percentage (number).

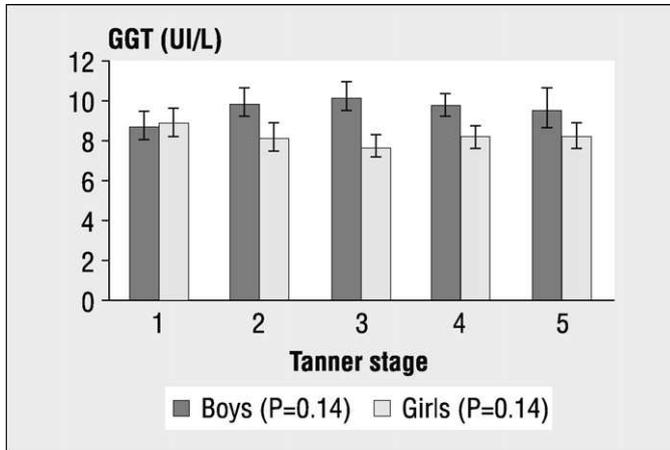


Fig. 1. Geometric means GGT and confidence intervals of mean according to gender and pubertal stage (p for interaction with gender = 0.004).

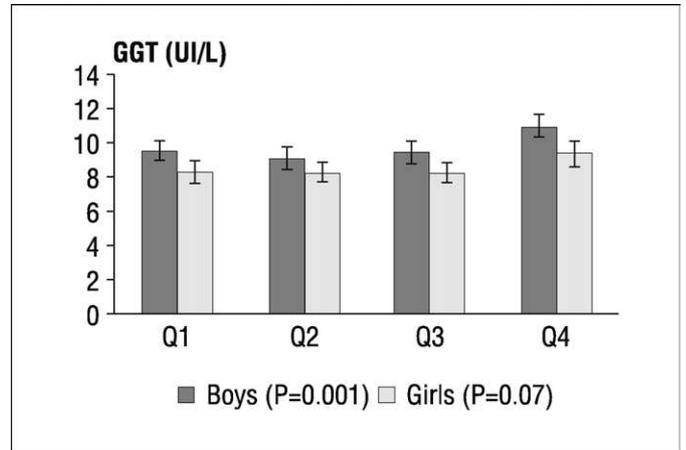


Fig. 4. Age and Tanner stage adjusted GGT activity (and confidence intervals of the mean) in boys and girls, according to gender specific quartiles of SSK.

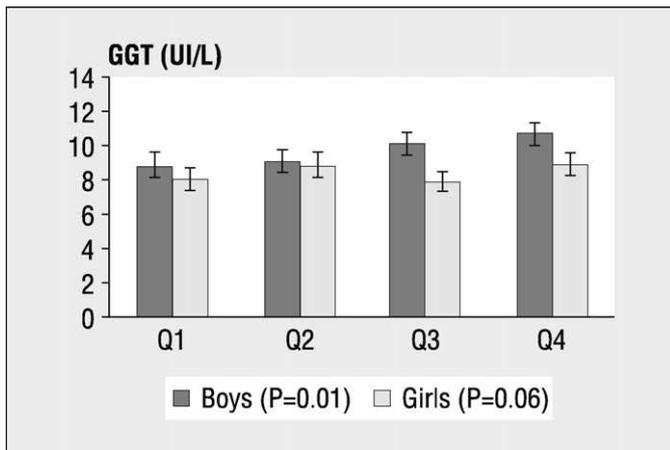


Fig. 2. Age, Tanner stage and height adjusted GGT activity (and confidence intervals of the mean) in boys and girls, according to gender specific quartiles of WC.

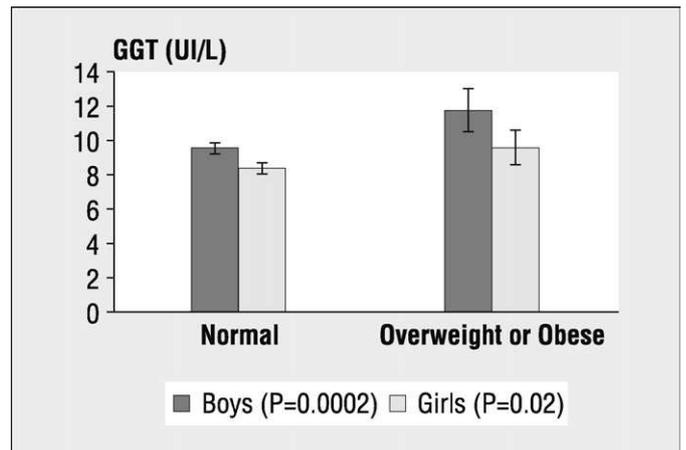


Fig. 5. Age and Tanner stage adjusted GGT activity (and confidence intervals of the mean) in boys and girls, according to IOTF-overweight status.

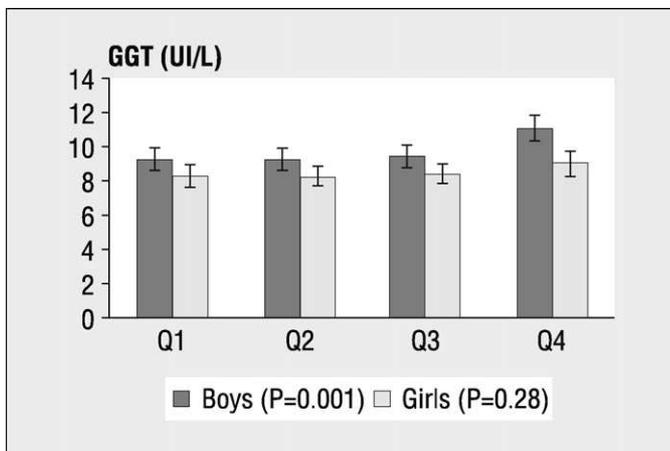


Fig. 3. Age and Tanner stage adjusted GGT activity (and confidence intervals of the mean) in boys and girls, according to gender specific quartiles of BMI.

Table 2 shows partial Pearson correlations between anthropometric factors and GGT separately in boys and girls, when adjusted for age and Tanner stage, and then after additional

Table 2

Tanner stage and age-adjusted partial Pearson correlations between anthropometric variables and GGT, by gender, with and without adjustment for subcutaneous fat (sum of 4 skinfolds thicknesses)

	Age and Tanner adjusted		Age, Tanner and SK adjusted	
	Boys (n = 219)	Girls (n = 214)	Boys (n = 219)	Girls (n = 214)
BMI	0.27***	0.19**	0.06	0.12
Waist circumference ^a	0.28***	0.24**	0.06	0.19**
Sum of skinfolds (SK)	0.28***	0.15*	.	.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.0001$.

^a Supplementary adjustment for height.

adjustment for sum of skinfolds. In boys, correlations were very high between the three parameters and GGT ($r = 0.27$ to 0.28 ; $P < 0.0001$) but correlations with BMI and WC disappeared after adjustment for sum of skinfolds ($r = 0.06$; $P = 0.4$ for both). In girls, the correlations adjusted for age and Tanner stage were weaker than in boys but significant (BMI: $r = 0.19$, $P = 0.005$; WC: $r = 0.24$, $P = 0.0004$; sum of skinfolds: $r = 0.15$, $P = 0.03$). After adjustment for the sum of skinfolds the correlations persisted with waist circumference in girls ($r = 0.19$, $P = 0.005$).

4. Discussion

First, this study showed that GGT activity was higher in boys than in girls as soon as puberty started. Indeed, GGT increased in boys during puberty, whereas the evolution pattern corresponded to a U-shape in girls. Moreover, we showed that anthropometric indices of adiposity were significantly associated with GGT after adjustment for age and Tanner stage. This relationship was stronger in boys than in girls. However, after adjustment for subcutaneous adiposity, there was an independent relationship between abdominal adiposity and GGT in girls only.

The absence of data on other liver enzymes such as the transaminases (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase), used in many studies [9–11] is a weakness of our study. Indeed, elevation of these enzymes would have helped to determine the origin of the GGT increase.

In a healthy Korean 10–19 years old population, Park et al. [11] have shown a relationship between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome. Association was particularly tight with abdominal obesity. Therefore, this study suggests that an association between markers of liver disorder and anthropometry is seen even with moderate excess weight in healthy children. Therefore, the correlation of GGT with adiposity indices in our population may also be the early consequence of liver exposure to excess fat.

Several previous paediatric studies that have focused on severely obese children have found elevated GGT coexisting with hepatic steatosis [5,9,12]. One showed that severity of fatty liver (measured by ultrasonographic examination) was positively associated with BMI in children aged between 7 and 18 [9]. Median of BMI rose from 28.2 kg/m² (range: 25.4–30.8) in children with no fatty liver to 32.5 kg/m² (range: 28.4–38.8) in those with severe fatty liver. Similarly to our study, mean GGT was higher in boys than in girls, and waist circumference was the anthropometric parameter most strongly related to the severity of fatty liver. Another study [5] also reported a positive association between steatosis (measured by liver ultrasound scanning) and BMI ($r = 0.14$) in 375 obese children. The correlation was even stronger with waist-to-hip ratio ($r = 0.36$).

Unlike these studies performed in mostly obese children we did not have any radiological or histological data on children to determine if the increased GGT was associated with changes in liver density. However, the modest elevation of GGT observed in our overweight children is unlikely to have radiological consequences. Longitudinal studies could help determine whether it is predictive of the development of hepatic steatosis in children progressing to obesity.

In adults, GGT level is positively associated with BMI [13–17], and abdominal obesity correlates independently [18,19]. Stranges et al. calculated partial correlation between GGT and waist circumference adjusted for age and BMI in a sample of 2704 adults in New York State. They found that this correlation was higher in women than in men ($r = 0.129$ and 0.122 in pre- and post-menopausal respectively vs. 0.079 in men) [19].

Central body fat distribution – measured as percent body fat adjusted for BMI – was also shown correlated with fatty liver [18]. Therefore, obesity, and particularly abdominal obesity may be associated with plasma concentration of hepatic markers even at weak degree of obesity in adults as in children.

A stronger effect of abdominal fat distribution on GGT in females is seen in adult studies as in our study of children. As males generally have a central fat distribution, it may explain why the waist circumference no longer contributes to GGT variation, when the amount of fat mass has been accounted for (such as by the sum of skinfolds in our study). A greater heterogeneity of fat distribution in females may explain the persisting independent effect of abdominal fat distribution. It is also possible that other sources of variation of GGT in men (such as alcohol intake) weaken the relationship with abdominal fat distribution in adult males compared to females.

Many prospective publications have shown that GGT [13, 14,16,20,21] or transaminases [10,22] are predictors of diabetes or the metabolic syndrome in adults and associated with metabolic syndrome recently in children [11]. Lee et al. proposed that serum GGT activity might be an intervening factor in the association between obesity and diabetes. Some studies have even shown that GGT predicts diabetes independently of other hepatic markers [13,14,20].

GGT is often considered as a marker of liver damage. However it is an ubiquitous enzyme and its induction often occurs as a protective effect against oxidative stress by regenerating glutathione [3]. Thus, an increase of fat mass and particularly intraabdominal fat mass may lead to increasing oxidative stress [23] and therefore increased GGT. The relationship between plasma GGT activity and oxidative stress may be of pathophysiological importance and explain why GGT has been associated with diabetes onset or fat mass independently of other markers of liver damage [13,14,20].

To conclude, this study shows that even in childhood, not only obesity but also overweight and more particularly abdominal fat distribution is associated with increased GGT activity. Whether the increase of plasma GGT activity with central fat mass in children originates mainly from the liver or is also a more general marker of oxidative stress is currently unknown. GGT activity is predictive of development of metabolic syndrome in children and type 2 diabetes in adults. Therefore, the modest elevation of GGT observed in overweight children may be of pathophysiological importance in the long term.

Acknowledgements

We thank Laboratoires Knoll, CEDUS, Groupe Fournier, Lesieur, Nestlé France, Produits Roche and TEPRAL for their support to the Fleurbaix Laventie Ville Santé Studies.

We thank the parents and their children who agreed to participate into the study.

Marie-Aline Charles received grants from the “Association de Langue Française pour l’étude des diabètes et du métabolisme” (ALFEDIAM) and from the “Mutuelle Générale de l’Education Nationale” (MGEN).

References

- [1] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112–7.
- [2] Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000;26:98–106.
- [3] Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:263–355.
- [4] Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266–71.
- [5] Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:772–6.
- [6] Maillard G, Charles MA, Lafay L, Thibault N, Vray M, Borys JM, et al. Macronutrient energy intake and adiposity in non obese prepubertal children aged 5–11 y (the Fleurbaix Laventie Ville Sante Study). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1608–17.
- [7] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240–3.
- [8] Brown H, Prescott R. *Applied mixed models in medicine*. Chichester (UK): John Wiley and Sons Ltd; 1999.
- [9] Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257–63.
- [10] Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino Jr. RB, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005;54:3140–7.
- [11] Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046–51.
- [12] Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476–9.
- [13] Andre P, Balkau B, Born C, Royer B, Wilpart E, Charles MA, et al. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study. *Diabetes Metab* 2005;31:542–50.
- [14] Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004;27:1427–32.
- [15] Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990;132:318–26.
- [16] Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732–7.
- [17] Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem* 1989;26(Pt 5):393–400.
- [18] Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1098–105.
- [19] Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinero E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology* 2004;39:754–63.
- [20] Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes—a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003;46:359–64.
- [21] Lee DH, Silventoinen K, Jacobs Jr. DR, Jousilahti P, Tuomileto J. gamma-Glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes: observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5410–4.
- [22] Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1889–95.
- [23] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752–61.

A.3 Vitesses de croissance postnatale du poids et de la taille à différents âges entre la naissance et 5 ans et composition corporelle à l'adolescence



See corresponding editorial on page 1587.

Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls¹⁻³

Jérémie Botton, Barbara Heude, Jean Maccario, Pierre Ducimetière, and Marie-Aline Charles and the FLVS Study group

ABSTRACT

Background: Rapid weight gain in the first years of life is associated with adult obesity. Whether there are critical windows for this long-term effect is unclear.

Objective: The objective was to study anthropometric measures in adolescence by sex according to weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y.

Design: Anthropometric measures, including fat and fat-free mass by bipodal impedancemetry, were measured in 468 adolescents aged 8–17 y. We retrospectively collected early infancy data and individually estimated weight and height growth velocities in 69.4% of them using a mathematical model. Associations between birth variables, growth velocities, and anthropometric measures in adolescence were studied.

Results: Weight growth velocity at 3 mo was associated with overweight (odds ratio for a 1-SD increase: 1.52; 95% CI: 1.04, 2.22), fat mass, and waist circumference in adolescence in both sexes and with fat-free mass in boys ($r = 0.29$, $P < 0.001$) but not in girls ($r = -0.01$, NS). Weight growth velocities after 2 y were associated with all anthropometric measures in adolescence, in both sexes. Between 6 mo and 2 y, weight growth velocities were significantly associated only with adolescent height in boys; in girls, associations with fat mass in adolescence were weaker.

Conclusion: Our results support the hypothesis of 2 critical windows in early childhood associated with the later risk of obesity: up to 6 mo and from 2 y onward. The study of the determinants of growth during these 2 periods is of major importance for the prevention of obesity in adolescence. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1760–8.

INTRODUCTION

More and more evidence indicates that children who gain weight rapidly during early life are at higher risk of obesity in later life (1), although definitions of *weight gain* and *later life* are very different between the studies. The early life periods considered also vary between studies. Both the first months or years of life (2–4) and the period of the adiposity rebound (5–7) have been shown to be associated with later obesity, but it is difficult from available data to assess the relative contribution of each period. This is important to better understand the link between early weight and height growth and obesity later in life, so that the appropriate timing of potential preventive measures can be defined.

Most of the studies approximate height or weight growth velocity by the difference between 2 height or 2 weight measures (1,

8–11), and they use the average growth over the period. The contribution of different subperiods of age can therefore not be determined. Obesity is mostly assessed on the basis of body mass index (BMI), but this index does not distinguish between fat and fat-free mass. Some studies have shown that rapid growth rates in infancy or in childhood are specifically associated with more fat mass later in life (10, 12). Sex differences have rarely been assessed, even though both body composition and weight and height growth in infancy are quite different between boys and girls (13).

Our aim was to study body composition in adolescence, between 8 and 17 y of age, according to weight and height growth velocities at different ages between 3 mo and 5 y, separately in boys and girls. Velocities were estimated from a growth model that allowed us to smooth the data and to choose the periods of interest.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

The children were recruited in Fleurbaix and Laventie, 2 neighboring towns in northern France, with respectively 2488 and 4426 inhabitants in 1992, when the Fleurbaix-Laventie Ville Santé (FLVS) study started. The first part of the study (FLVS I), a 5-y follow-up of children involved in a nutritional education program at school (14), included 579 families.

The second part, FLVS II, was an epidemiologic study of the determinants of weight change in the population. This study was proposed to all families participating in the FLVS I Study that were still living in the 2 towns and who could be contacted (ie, 393 families). We recruited and examined 294 families between

¹ From Inserm, Unit 780, Villejuif, France (JB, BH, JM, PD, and M-AC); the University of Paris Sud, Faculty of Medicine, Le Kremlin-Bicêtre, France (JB, BH, PD, and M-AC); and the University of Paris Descartes, Paris, France (JM).

² The Fleurbaix Laventie Ville Santé Studies were supported by Laboratoires Knoll, CEDUS, Groupe Fournier, Lesieur, Nestlé France, Produits Roche, and TEPRAL. M-AC received grants from the Association de Langue Française pour l'Étude des Diabètes et du Métabolisme and the Mutuelle Generale de l'Éducation Nationale.

³ Reprints not available. Address correspondence to J Botton, INSERM U780, 16, avenue Paul Vaillant Couturier, F-94807 Villejuif Cedex, France. E-mail: botton@vjf.inserm.fr.

Received November 12, 2007.

Accepted for publication December 17, 2007.

April and September 1999 (ie, an acceptance rate of 75%). All family members aged ≥ 8 y ($n = 1113$ subjects) were examined at home in 1999, and 255 boys and 251 girls aged 8–17 y were included. Fewer of the children studied were overweight than those not recruited (8.0% compared with 13.5%; $P = 0.008$ by the International Obesity Task Force (IOTF) definition; 15). Written consent was obtained from the children and from their parents. The FLVS II Study was approved by the ethics committee of Lille (France), and the computer files were declared to the Commission Nationale Informatique et Liberté.

At the end of the FLVS II Study in 2003, we collected data from the *Carnet de Santé* for 227 boys and 241 girls (92%). The *Carnet de Santé* is a health booklet given in France to all parents at the time of their children's birth, which is filled in by health practitioners throughout childhood. These 468 children represent the study population for this report.

Anthropometric data

All weight and height measurements in the *Carnet de Santé* up until the age of 12 y were extracted for the present analysis, including measures at birth. Measurements at 9 mo and 2 y were available for most children because a medical examination is required by the French administration.

In addition, as part of the longitudinal follow-up of the children in the FLVS I and II studies, trained physicians collected anthropometric data on children on one or more occasions when they were between 5 and 17 y of age. Weight was measured to the nearest 0.1 kg and height to the nearest 1 cm while the children were wearing light clothes and no shoes. Waist circumference was measured to the nearest 0.5 cm, during expiration when breathing normally, at the smallest diameter between the iliac crest and the lower rib. Arm circumference was measured to the nearest 1 mm with a tape measure, on a relaxed arm, at the midpoint between the acromion and the olecranon. Four skinfold thicknesses were measured to the nearest 0.1 mm, in duplicate, with Harpenden calipers on the left side of the body: tricipital (posterior aspect of the arm, at the midpoint between the acromion and the olecranon), bicipital (anterior aspect of the arm, at the midpoint between the acromion and the olecranon), subscapular (1 cm below the inferior angle at the scapula), and supra-iliac (1 cm over the iliac crest, at the midaxillary line). The duplicate measures were averaged. The sum of all skinfold thicknesses, the sum of arm skinfold thicknesses (tricipital + bicipital), and BMI (weight/height²; in kg/m²), were calculated. Overweight and obesity were defined according to the IOTF sex- and age-specific BMI cutoffs (15). Fat mass and fat-free mass were obtained with a bipedal impedancemetry device (TBF310; Tanita, Neuilly-sur-Seine, France) as part of the FLVS II Study. Pubertal stage was determined by the physicians according to Tanner's classification.

Statistical analysis

The aim of the statistical analysis was to correlate weight and height growth velocities at different ages in early life with anthropometric measures in adolescence. The first step of the analysis was to derive the weight and height growth velocities for each child at different ages, from a mathematical model of a child's growth between 0 and 12 y of age (described below). The second step was to correlate the estimated weight and height growth velocities at different ages between 3 mo and 5 y with the anthropometric measures at the last available examination of the children in 1999, the entry examination of the FLVS II Study: children aged 8–17 y are called

“adolescents” for the sake of simplicity. Correlation coefficients were used instead of regression coefficients to ensure the comparability between each period of early life and each anthropometric measure. SAS software version 9.1 was used for all analyses. All significance tests were 2-sided, and a P value >0.05 was considered nonsignificant.

Weight and height growth models

Measurements of weight and height from 0 to 12 y, obtained either from the *Carnet de Santé* or the clinical examination, allowed us to model each child's growth individually, using an adaptation of the Jenss growth curve model (16, 17), by including an additional quadratic term in age ($c_i \times t^2$). This model was validated in our population by an analysis of the residuals to confirm the goodness of fit. Mean growth velocities estimated by piecewise models are more accurate but require many more measurements; they gave similar results to those estimated from our model (data not shown).

Our model allowed us to estimate a child's growth from 0 to 12 y of age instead of 0 to 8 y of age, as in the initial Jenss growth model (16). Thus, we were able to include more children because many of them were measured during the FLVS I Study and have at least one measurement after 5 y. To be eligible for inclusion, the children had to meet some conditions: each child had to have ≥ 6 measures between 0 and 12 y of age, with ≥ 2 before 2 y of age and ≥ 1 after 5 y of age; 161 boys and 164 girls met these conditions for the weight growth model (69.4%) and 160 boys and 152 girls for the height growth model (66.7%). Boys who met the weight or the height model conditions were 1 y younger than the others ($P = 0.03$); however, after age adjustment, none of the anthropometric characteristic were significantly different. In girls, there were no significant differences. The number of weight measurements available for different age periods between 0 and 12 y are presented in **Table 1** for the children studied; the number and distribution of available height measurements were similar.

The same model was used to fit both the weight and the height growth:

$$y_i(t) = a_i + b_i \times t + c_i \times t^2 - \exp(d_i + e_i \times t) + \varepsilon_i \quad (1)$$

where t is age (in mo), y_i is weight (in kg) or height (in cm) of the i th child at age t , and ε_i is the residual error at age t . The least-squares estimates a_i , b_i , c_i , d_i , and e_i were determined for each child with PROC NLIN by using Gauss-Newton iterative method in SAS.

This model is the sum of 2 components: 1) $a_i + b_i \times t + c_i \times t^2$, which principally models growth after 3 y of age, and 2) $\exp(d_i + e_i \times t)$, which models growth during the first 3 y and is characterized by a sharp increase in the first months of life, followed by a slowly declining growth rate (18).

We constrained the parameters to obtain easier model convergence: for the height and the weight models, parameter b_i was constrained to be positive (positive mean growth), $a_i > \exp(d_i)$ (positive birth weight), and e_i negative (declining growth rate during the first 3 y). For the weight model only, c_i was additionally constrained to be positive. Indeed, weight growth is accelerating after 8 y of age, whereas height growth is accelerating in some children, remaining stable or decelerating in others. The model and the observed data for 2 subjects with distinct growth velocities at 3 mo are shown in **Figure 1**.



TABLE 1The number of weight measurements by age intervals in boys and girls meeting the conditions of the model¹

Age interval and measures (n)	Boys (n = 161)	Girls (n = 164)	Total (n = 325)	Percentage ²
≤ 2 y				
Median (min-max)	6 (2–15)	7 (2–14)	7 (2–15)	%
2 ≤ n ≤ 5	80	66	146	45
n ≥ 6	81	98	179	55
> 2 and ≤ 5 y				
Median (min-max)	1 (0–11)	1 (0–8)	1 (0–11)	
0	75	59	134	41
1 ≤ n ≤ 2	51	59	110	34
n ≥ 3	35	46	81	25
> 5 and ≤ 12 y				
Median (min-max)	4 (1–7)	4 (1–9)	4 (1–9)	
1 ≤ n ≤ 2	20	23	43	13
n ≥ 3	141	141	282	87
Total ≤ 12 y				
Median (min-max)	10 (6–27)	14 (6–26)	12 (6–27)	
6 ≤ n ≤ 9	76	61	137	42
n ≥ 10	85	103	188	58

¹ Conditions of the model: ≥ 6 measures in the age range 0–12 y and ≥ 2 measures before 2 y and ≥ 1 measure after 5 y.² Percentage compared with the population meeting the conditions of the model (both sexes).

The first derivative of the equation of the individual models is the growth velocity at a given age (Figure 2). We used ages 3 and 6 mo and 1, 2, 3, and 5 y as representative of different periods of early childhood for the analysis of the association with body composition in adolescence. The growth velocity at 10 y was computed for the descriptive analysis only.

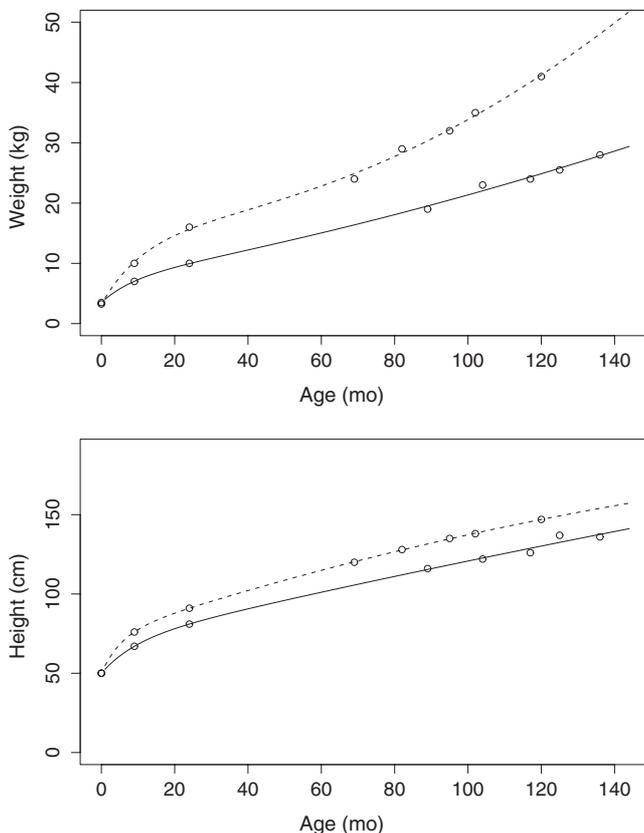


FIGURE 1. Fitted weight and height growth curve between 0 and 12 y in 2 selected subjects from the study with high and low growth velocities at 3 mo (descriptive data without statistical test).

Analysis of the relations between early childhood growth rates and body composition in adolescence

Results are given as means (\pm SD) or geometric means (and 95% CIs) for the log-transformed variables (total fat mass, sum of brachial skinfold thicknesses, and sum of 4 skinfold thicknesses) or as percentages (number). All between-sex comparisons were performed by using Student's *t* tests or chi-square tests.

Anthropometric measures in adolescence (X_1 variables) were correlated with growth rates of height and weight estimated at different ages during childhood (X_2 variables). Partial correlation coefficients between an X_1 variable and an X_2 variable were the Pearson correlation coefficients between the residuals of the regressions of X_1 and X_2 on their respective adjustment factors. X_1 variables were systematically adjusted for age and Tanner stage and for height when X_1 was associated with height. When X_1 was the arm circumference, we additionally adjusted for the sum of arm skinfold thicknesses to obtain a brachial fat-free mass index. X_2 variables were systematically adjusted for gestational age when it was a birth outcome. Because of the presence of siblings in our study population, the analysis also took into account familial resemblance: in all regressions, we introduced a family variable as a random effect in a linear mixed model (19).

Differences in relations between boys and girls were tested by including an interaction term with sex in linear regression models, with preadjusted X_1 as the dependant variable and preadjusted X_2 as the independent variable. Because our sample of adolescents covered a wide age range (8–17 y), we also tested interactions with an age class variable (defined by the median age of the population, 13.5 y) to evaluate whether relations were consistent across age categories.

The relations between weight and height growth velocities at different ages between 3 mo and 5 y and the risk of being overweight in adolescence were assessed from a logistic model adjusted for age, Tanner stage, and sex. Power was lacking to stratify this analysis by sex.

The quality of fit of the individual growth models could have been taken into account by an intrasubject variance parameter in the subsequent analyses; however, because this variance was ≥ 6



times smaller than the intersubject variance at all ages (except 3 mo), we decided to ignore this parameter. At 3 mo, taking this variance component into account did not change our conclusions (data not shown).

RESULTS

Characteristics of the children

Birth, 9 mo, and 2 y

In our population, for a similar gestational age, birth weight was not significantly different between boys and girls, but boys were significantly longer than girls (Table 2). Therefore, ponderal index at birth was higher in girls. At 9 mo and 2 y, boys were heavier and taller than girls, but the mean BMIs were not significantly different.

Adolescence

At examination, the adolescents had a mean age of 13.5 y (Table 2). Girls were more mature, and boys were taller than girls. Girls had higher mean BMI, fat mass, and sum of skinfold thicknesses than did boys. Boys had more fat-free mass than girls. Arm circumference was not significantly different between

boys and girls. The percentages of overweight or obesity were not significantly different between boys (10.2%) and girls (12.9%).

Growth velocity from 3 mo to 10 y

Weight and height growth at 3 mo were faster in boys than in girls: for weight, 0.70 ± 0.13 kg/mo in boys compared with 0.65 ± 0.12 kg/mo in girls ($P = 0.0003$; Table 3). Thereafter, the growth velocities were not significantly different until 10 y of age, when they were higher for girls than for boys: for weight, 0.27 ± 0.10 kg/mo in boys compared with 0.30 ± 0.10 kg/mo in girls ($P = 0.04$).

Relations between weight growth velocities in early childhood and overweight in adolescence

At 3 mo, a 1-SD increase in weight growth velocity (143 g/mo) increased the risk of being overweight or obese in adolescence (OR: 1.52; 95% CI: 1.04, 2.22; Figure 3). A 1-SD increase in weight growth velocity at 3 and 5 y (corresponding to 50 and 43 g/mo, respectively) increased the risk of being overweight (OR: 2.43; 95% CI: 1.75, 3.39) or obese (OR: 5.08; 95% CI: 3.19, 8.09) in adolescence, respectively. For weight growth velocity at 1 y, the increased risk was not significant (OR: 1.17; 95% CI: 0.84, 1.64). Overweight in both adolescent boys and girls was not significantly associated with any of the height growth velocities.

Relations between birth length and height growth velocities in early childhood with anthropometric measures in adolescence

Birth length and height growth velocities at all ages were positively correlated with the height in adolescence, the smallest correlations were for boys at 3 mo ($r = 0.17$, $P = 0.04$) and for girls at 12 mo ($r = 0.19$, $P = 0.02$). All other correlation coefficients were >0.26 ($P = 0.0008$). In both sexes, birth length and height growth velocities at all ages in early childhood were not significantly associated with any of the other anthropometric measures in adolescence.

Relations between birth weight and weight growth velocities in early childhood with anthropometric measures in adolescence (Table 4)

Birth weight and weight growth velocities between 3 mo and 5 y were significantly correlated with adolescent height in boys and girls (range: 0.19–0.46; $P < 0.02$), except birth weight in girls ($r = 0.13$). Birth weight was not significantly associated with adolescent BMI, either in boys or in girls. In contrast, correlations between weight growth velocity at 3 and 6 mo and adolescent BMI were significant ($r = 0.18$ –0.30). In boys, correlations between 1 and 2 y decreased to low levels ($r = 0.09$ at 1 y; NS). Thereafter, they started increasing again. In girls, correlations between weight growth velocity and adolescent BMI increased more regularly with age.

Birth weight was not significantly associated with the amount of adolescent fat mass (adjusted for adolescent height, age, and Tanner stage). Weight growth velocities at 3 and 6 mo, but not at 1 y, were positively correlated with total fat mass and sum of skinfold thicknesses (same adjustments) in boys and in girls, with comparable coefficients for both variables and for both sexes. In girls only, there was a significant interaction with age for some correlations between weight growth and fat mass in adolescence (data not shown): correlations were only significant for the

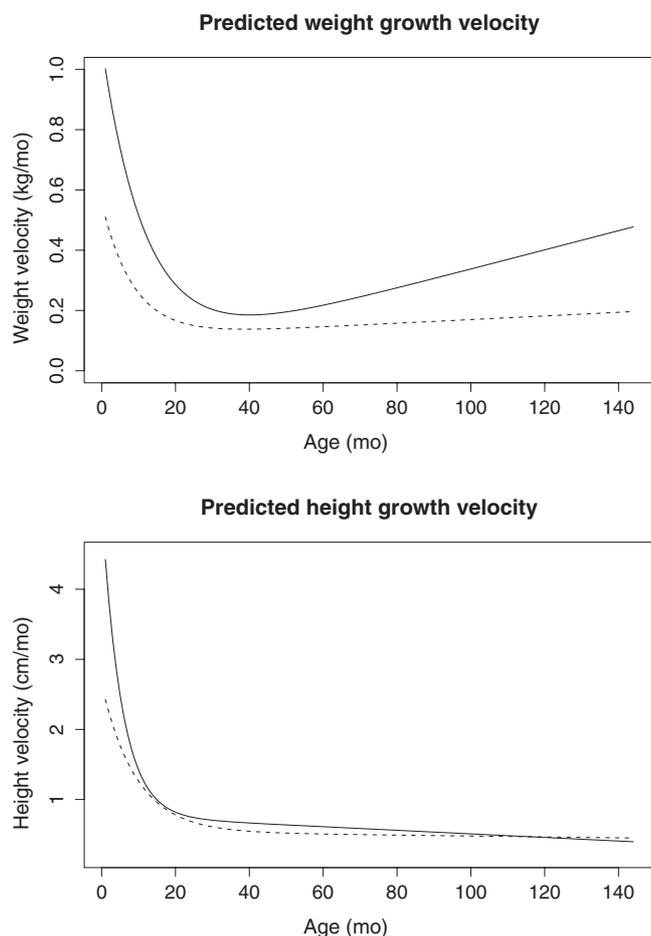


FIGURE 2. Weight and height growth velocity, predicted from the model, between 0 and 12 y in 2 selected subjects from the study with high and low growth velocities at 3 mo (descriptive data without statistical test).

TABLE 2

General characteristics of boys and girls and comparisons

	No. of subjects	Boys	Girls	<i>P</i> ¹
Sex (%) ²	468	48.5 (227)	51.5 (241)	0.52
Birth and infancy ³				
Gestational age (wk of pregnancy)	449	38.7 (2.0)	38.9 (1.6)	0.19
Birth weight (kg)	463	3.33 (0.56)	3.30 (0.47)	0.58
Birth length (cm)	455	50.2 (2.1)	49.4 (2.0)	0.005
Birth BMI (kg/m ²)	452	13.2 (1.4)	13.4 (1.3)	0.31
Birth ponderal index (kg/m ³)	452	26.4 (2.7)	26.9 (2.6)	0.02
9-mo weight (kg)	437	8.91 (1.0)	8.49 (1.0)	<0.0001
9-mo height (cm)	416	71.9 (2.8)	70.7 (3.0)	<0.0001
9-mo BMI (kg/m ²)	411	17.2 (1.6)	17.0 (1.7)	0.22
2-y weight (kg)	425	12.5 (1.6)	12.0 (1.5)	0.001
2-y height (cm)	411	87.3 (3.5)	86.0 (3.6)	0.0002
2-y BMI (kg/m ²)	406	16.4 (1.7)	16.3 (1.7)	0.57
Adolescence				
Age (y) ³	468	13.4 (2.4)	13.5 (2.7)	0.81
Tanner stage ²	468			
1		22.0 (50)	19.5 (47)	
2		20.7 (47)	12.0 (29)	
3		19.4 (44)	19.9 (48)	0.02
4		26.0 (59)	27.4 (66)	
5		11.9 (27)	21.2 (51)	
Height (m) ³	467	1.59 (0.15)	1.56 (0.13)	0.004
Weight (kg) ³	468	47.9 (14.6)	47.1 (12.8)	0.51
BMI (kg/m ²) ³	467	18.4 (3.2)	19.1 (3.3)	0.03
Fat mass (kg) ⁴	462	5.5 (5.1, 6.0)	9.7 (8.9, 10.6)	<0.0001
Fat-free mass (kg) ³	462	41.1 (11.7)	35.3 (7.1)	<0.0001
Sum of total skinfolds (mm) ⁴	463	32.8 (30.8, 35.0)	45.6 (43.0, 48.3)	<0.0001
Arm circumference (cm) ³	464	22.8 (3.5)	23.0 (3.2)	0.48
Sum of brachial skinfolds (mm) ⁴	465	16.1 (15.1, 17.0)	22.2 (21.0, 23.4)	<0.0001
Overweight (%) ²	467	8.9 (20)	10.0 (24)	0.45
Obese (%) ²	467	1.3 (3)	2.9 (7)	

¹ Student's *t* test or chi-square test.² *n* in parentheses.³ SD in parentheses.⁴ 95% CI in parentheses.

younger girls (age ≤ 13.5 y) compared with the others (eg, $r = 0.38$ and $P = 0.0003$ compared with $r = -0.03$ and $P = 0.80$ between weight growth velocity at 3 mo and fat mass in adolescence).

There was a positive correlation between birth weight and adolescent fat-free body mass when sexes were pooled ($r = 0.12$, $P = 0.01$). In boys, a faster weight growth velocity at 3 mo was associated with a higher adolescent fat-free mass ($r = 0.29$, $P < 0.001$) and with a higher brachial fat-free mass index ($r = 0.26$, $P < 0.001$). There was also a relation, albeit weaker, between weight growth velocity at 6 mo and fat-free mass ($r = 0.16$, $P = 0.05$). However, in girls, rapid weight growth velocity at 3 mo was not associated with a higher amount of adolescent fat-free mass; the interaction term with sex was statistically significant ($P = 0.002$). Correlations between 6-mo, 1-y, and 2-y weight growth velocities and adolescent fat-free mass were low and not significantly different from zero for boys but increased progressively for girls.

Weight growth velocities at 3 and 5 y were correlated with all anthropometric measures in adolescence. The correlation coefficients were high (range at 60 mo: 0.25–0.65; $P < 0.002$). The anthropometric variable most associated with growth velocity at 60 mo was BMI ($r = 0.65$ in boys and 0.59 in girls).

DISCUSSION

Our results suggest that 2 periods in early childhood are associated with body composition within the adolescent 8–17 y age range studied: the first 6 mo and the period from 2 y onward. In between, differences in weight growth contributed more to height than weight differences in adolescence. The relation between weight growth velocities and adolescent anthropometric measures other than height were not confounded by height growth because height growth velocities were not significantly associated with any of the adolescent measures.

The first critical period: before 6 mo

From our results and other studies, we can conclude that during this first period, weight growth appears to be associated, rather consistently, with body composition in later life (8, 10, 12, 20, 21). This association might be stronger with fat-free mass than with fat mass, especially in developing countries (8, 10). As in our study, the association between weight growth and fat-free mass was significantly stronger in males than in females in the only other study that has examined sex differences (20).

These relations are not unexpected when one considers that it is the period of fastest growth in the entire life span. Any variation



TABLE 3

Mean weight and height growth velocity estimations between 3 mo and 10 y calculated from the model

	Boys	Girls	<i>P</i> ¹
Weight velocities (kg/mo)			
<i>n</i>	161	164	
3 mo	0.70 ± 0.13 ²	0.65 ± 0.12	0.0003
6 mo	0.48 ± 0.11	0.46 ± 0.09	0.10
1 y	0.29 ± 0.08	0.28 ± 0.07	0.55
2 y	0.18 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.40
3 y	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.05	0.49
5 y	0.19 ± 0.05	0.19 ± 0.05	0.54
10 y	0.27 ± 0.10	0.30 ± 0.10	0.04
Height velocities (cm/mo)			
<i>n</i>	160	152	
3 mo	2.67 ± 0.38	2.56 ± 0.36	0.01
6 mo	1.91 ± 0.27	1.87 ± 0.27	0.18
1 y	1.21 ± 0.21	1.21 ± 0.21	0.81
2 y	0.78 ± 0.11	0.77 ± 0.11	0.63
3 y	0.65 ± 0.08	0.64 ± 0.09	0.43
5 y	0.55 ± 0.06	0.56 ± 0.08	0.39
10 y	0.42 ± 0.16	0.48 ± 0.20	0.005

¹ Student's *t* test.² $\bar{x} \pm$ SD (all such values).

in this process may therefore have long lasting consequences. Several determinants of growth and energy metabolism commence in this 6-mo period (22), among which is oral nutrition (23). In this period of intense development of adipose tissue (24), different foods have been shown to lead to different adipocyte development, in both size and in number (25), and this period is potentially determinant for the constitution of the pool of fat cells, even though fat cells can be recruited over the entire life span (26). The offspring's growth is also, for the first time, free of maternal intrauterine constraints and genetic factors, especially paternal, may be expressed (27). Some biological processes such as maturation of the gastrointestinal tract (24) or development of major hypothalamic regulatory functions (28)

take place in early life. Finally, the early life period is characterized by transient hormonal secretions. In particular, we hypothesize that the physiologic peak of plasma testosterone at 3 mo in boys (29) could have anabolic effects stimulating the development of fat-free mass and explaining the stronger association between weight growth velocity at 3 mo and fat-free mass in males than in females.

The second critical period: from 2 y onward

Previous studies showed that either greater BMI gain or weight gain from \approx 2 or 3 y of age was associated with adult adiposity, central obesity, and, to a lesser degree, a higher fat-free mass in later life (8, 10, 12, 21).

As suggested by Ekelund et al (12), the mechanisms leading to these relations may be different from those during the first critical period. Indeed, in our study, weight growth at 3 mo was not correlated with weight growth at 3 y in boys or in girls (data not shown). This second period is that of the adiposity rebound, which occurs earlier in fat children (29). Fat gain may therefore explain much of the variability in weight gain differences between 3 and 5 y. Again, nutrition could probably be a key factor in this period, and this is influenced by parental eating habits (30) and is the period during which taste is developing (31, 32). It is also a period during which physical activity habits start, even if tracking through childhood is not clear (33). Finally, specific genetic factors that would express preferentially from 2 y could be involved.

The gap: from 6 mo to 2 y

Correlations between weight gain velocities and adolescent anthropometric measures (except height) decreased in boys, as in girls, during this period. Several studies reported this pattern (8, 10, 21, 34), and it has been commented on in the 2 more recent ones (21, 34).

During this period, height growth seems to preferentially drive weight gain as previously reported (34). This period has also been noted as a period of critical height development, because nutritional

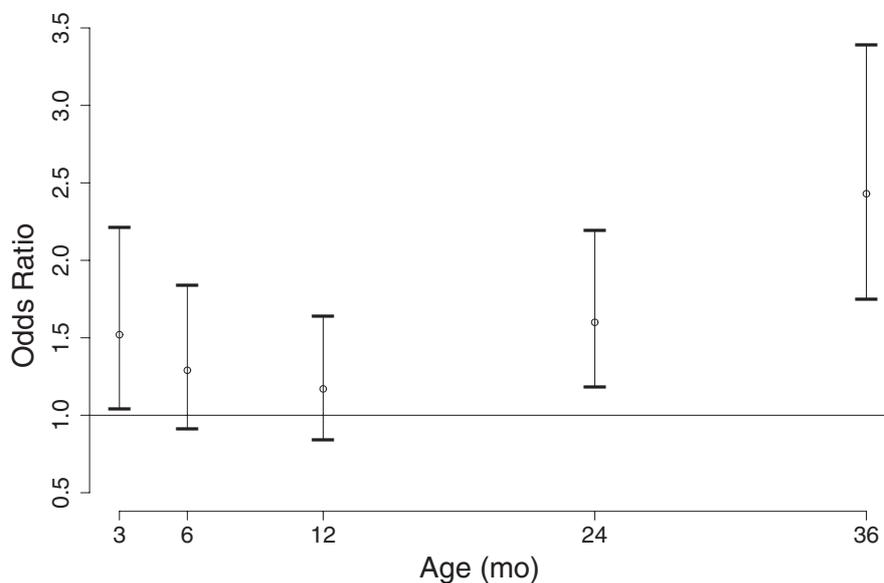


FIGURE 3. Odds ratios (ORs) and 95% CIs of being overweight (International Obesity Task Force) in 325 adolescent boys and girls for a 1-SD increase in weight growth velocity at different ages between 3 and 36 mo (logistic model adjusted for sex).



TABLE 4

Partial correlations between birth weight or weight growth velocities in infancy and anthropometric measures, adjusted for confounders, in adolescent boys and girls¹

	Weight at birth ²	Weight growth velocities ³					
		3 mo	6 mo	1 y	2 y	3 y	5 y
Boys							
Height ⁴	0.39 ⁵	0.19 ⁶	0.27 ⁷	0.30 ⁷	0.32 ⁵	0.32 ⁵	0.39 ⁵
BMI ⁴	0.13	0.30 ⁷	0.18 ⁶	0.09	0.14	0.35 ⁵	0.65 ⁵
Fat mass ⁸	0.10	0.26 ⁷	0.16 ⁶	0.07	0.12	0.31 ⁵	0.57 ⁵
Sum of skinfolds ⁸	0.06	0.21 ⁷	0.12	0.04	0.09	0.27 ⁷	0.53 ⁵
Waist circumference ⁸	0.09	0.23 ⁷	0.13	0.07	0.11	0.28 ⁷	0.56 ⁵
Fat-free mass ⁸	0.12	0.29 ⁷	0.14	0.04	0.03	0.18 ⁶	0.44 ⁵
Brachial fat-free mass index ⁹	0.09	0.26 ⁷	0.09	-0.03	0.01	0.17 ⁶	0.41 ⁵
Girls							
Height ⁴	0.13	0.30 ⁷	0.34 ⁵	0.43 ⁵	0.46 ⁵	0.41 ⁵	0.37 ⁵
BMI ⁴	0.03	0.19 ⁶	0.23 ⁷	0.19 ⁶	0.23 ⁷	0.36 ⁵	0.59 ⁵
Fat mass ⁸	-0.02	0.24 ⁷	0.21 ⁷	0.11	0.13	0.27 ⁷	0.51 ⁵
Sum of skinfolds ⁸	-0.09	0.17 ⁶	0.17 ⁶	0.10	0.20 ⁷	0.33 ⁵	0.53 ⁵
Waist circumference ⁸	-0.05	0.18 ⁶	0.20 ⁷	0.18 ⁶	0.19 ⁶	0.28 ⁷	0.45 ⁵
Fat-free mass ⁸	0.10	-0.01	0.10	0.16 ⁶	0.18 ⁶	0.25 ⁷	0.34 ⁵
Brachial fat-free mass index ⁹	-0.01	-0.01	0.10	0.14	0.07	0.12	0.25 ⁷

¹ Maximum of 5 missing values.

² Residuals of variable adjusted for gestational age. $n = 214$ boys and 231 girls.

³ $n = 161$ boys and 164 girls.

⁴ Residuals of variable adjusted for age and Tanner stage.

⁵ $P < 0.001$.

⁶ $P < 0.05$.

⁷ $P < 0.01$.

⁸ Residuals of variable adjusted for age, Tanner stage, and height.

⁹ Residuals of arm circumference adjusted for age, Tanner stage, height and sum of arm skinfolds.

intervention (drinks rich in high-quality protein) has been shown to improve growth rates (35). Height growth rather than fat storage may be stimulated preferentially during this period (21), during which there is an increase in the ratio of protein to lipids in macronutrient intake (36). Mechanisms have been described that may allow a tradeoff and change of energy allocation from fat mass to fat-free mass and in particular to bone growth. For example, peroxisome proliferator-activated receptor- γ is implicated as a transcription factor in the differentiation from the common bone marrow stromal cells in adipocytes or osteoblasts (37, 38). However, it might still be possible that this period is characterized by the silent (as far as weight is concerned) recruitment of preadipocytes in preparation for the adiposity rebound (26).

Strengths and weaknesses

Our growth model was able to handle the heterogeneity of weight and height measurements between 0 and 12 y in quality (no standardization for the measures of the *Carnet de Santé*) and in quantity, because the model minimized the measurement errors (≥ 6 measures for 5 variables). It also allowed us to take into account the nonlinearity of growth during infancy (Figure 1) and to investigate different periods of infancy and early childhood, between 0 and 5 y. Our model showed the known trends: faster growth of boys in the first 6 mo after birth and faster growth of girls after ≈ 9 y, when they begin their pubertal growth spurt (13). Another strength of our study was the use of different indicators of fat mass and fat-free mass obtained by both anthropometry and bioimpedanceometry.

However, we may discuss the generalizability of our results because our population is not representative of French adolescents

and have a relatively low prevalence of obesity compared with contemporary studies of French children (39, 40). This may have reduced the variability and thus the power of the study, and the main consequence would be an underestimation of the associations with fat mass in adolescence. The concordance of the results with that of the other studies was the most convincing argument that our results are not biased or chance findings. Moreover, because of the constraints of the model in terms of number of weight and height measurements required per child, we only used 66% of our initial population. Nevertheless, anthropometric variables for children whose weight growth velocities could or could not be used in the models were not statistically different, except for age in boys. Another weakness is the absence of accurate measures to estimate fat and fat-free mass, measures such as dual-energy X-ray absorptiometry or air-displacement plethysmography. However, the few results in common with a study using air-displacement plethysmography (12) were similar to our results. Last, our adolescent children were cross-sectionally examined at different ages between 8 and 17 y, a wide period of ages. We adjusted all the adolescent measures for age, Tanner stage, and, when it could be a supplementary confounding factor, for height. We also tested the interaction between correlated variables and age period, and such an interaction was only significant with weight growth velocities in the relation with fat mass variables in girls, with correlations lower in the older than in the younger girls (ie, P for interaction < 0.05). We postulate that the changes in fat mass induced by puberty, and by age, may overcome the early childhood effect in the older girls.



Conclusion

In conclusion, our study supports the hypothesis that there are 2 critical periods in early childhood that are particularly associated with the later risk of overweight or obesity and not determined by the same factors because weight growth during these 2 periods is not significantly correlated, as was also observed in another study (11). The first months of life could be more critical for girls than for boys, because in girls this period of growth is significantly correlated with fat mass only, not with fat-free mass. The second period may be the most critical in the ages studied, as observed in the present study and in another study (21), for both sexes because higher weight growth velocities at 3 and 5 y appear more strongly related with gains in fat mass than in fat-free mass. In between, we suggest a period of preferential height growth. Before more knowledge is accumulated on that later period, our finding encourages to carefulness for any intervention during this "plateau" period: limiting energy intake could have an impact on height development rather than on overweight. For now, public health measures should probably focus on the 2 critical periods.

We thank the directors and teachers of the schools who made the study possible, the parents and their children who agreed to participate in the study, and Laboratoires Knoll, CEDUS, Groupe Fournier, Lesieur, Nestlé France, Produits Roche, and TEPRAL for their support of the Fleurbaix Laventie Ville Santé Studies. Members of the Fleurbaix Laventie Ville Santé Group: Arnaud Basdevant, Jean-Michel Borys, Jean-Louis Bresson, Marie-Aline Charles, Pierre Ducimetière, Philippe Froguel, Barbara Heude, Agnes Lomez, Jean-Michel Oppert, and Monique Romon.

The authors' responsibilities were as follows—JB: conducted the data analyses and drafted the manuscript; BH and JM: provided statistical expertise (JM contributed more particularly to the growth model); M-AC: supervised the study; JB, BH, and M-AC: participated in the interpretation of the results and the writing of the manuscript; and BH, PD, and M-AC: provided critical input and advice concerning the analyses. All authors contributed to the revision of the manuscript. None of the authors had any conflicts of interest.

REFERENCES

- Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev* 2005;6:143–54.
- Kinra S, Baumer JH, Smith GD. Early growth and childhood obesity: a historical cohort study. *Arch Dis Child* 2005;90:1122–7.
- Dennison BA, Edmunds LS, Stratton HH, et al. Rapid infant weight gain predicts childhood overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:491–9.
- Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, et al. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002;109:194–9.
- Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity—what do we need to learn? *J Nutr* 1997;127(suppl):1884S–6S.
- Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330:1357.
- Skinner JD, Bounds W, Carruth BR, et al. Predictors of children's body mass index: a longitudinal study of diet and growth in children aged 2–8 y. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:476–82.
- Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, et al. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:456–66.
- Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:40–7.
- Wells JC, Hallal PC, Wright A, et al. Fetal, infant and childhood growth: relationships with body composition in Brazilian boys aged 9 years. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1192–8.
- Ekelund U, Ong KK, Linné Y, et al. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:98–103.
- Ekelund U, Ong K, Linné Y, et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr* 2006;83:324–30.
- Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev* 2005;26:114–46.
- Maillard G, Charles MA, Lafay L, et al. Macronutrient energy intake and adiposity in non obese prepubertal children aged 5–11 y (the Fleurbaix Laventie Ville Santé Study). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1608–17.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240–3.
- Hauspie RC. Mathematical models for the study of individual growth patterns. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1989;37:461–76.
- Berkey CS. Comparison of two longitudinal growth models for preschool children. *Biometrics* 1982;38:221–34.
- van Dommelen P, van Buuren S, Zandwijken GRJ, et al. Individual growth curve models for assessing evidence-based referral criteria in growth monitoring. *Stat Med* 2005;24:3663–74.
- Brown H, Prescott R. *Applied mixed models in medicine*. Chichester, United Kingdom: Wiley Ltd, 1999.
- Li H, Stein AD, Barnhart HX, et al. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1498–505.
- McCarthy A, Hughes R, Tilling K, et al. Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:907–13.
- Chanoine J. Ghrelin in growth and development. *Horm Res* 2005;63:129–38.
- Koletzko B, Aggett PJ, Bindels JG, et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. *Br J Nutr* 1998;80(suppl 1):S5–45.
- Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol* 1998;suppl 27:177–209.
- Soriguer Escofet FJ, Esteve de Antonio I, Tinahones FJ, et al. Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years of age—a cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism* 1996;45:1395–401.
- Ailhaud G, Massiera F, Weill P, et al. Temporal changes in dietary fats: role of n–6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res* 2006;45:203–36.
- Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* 2004;134:205–10.
- Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:373–80.
- Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, et al. Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. I. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest* 1974;53:819–28.
- Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998;101:539–49.
- Fisher JO, Birch LL. Fat preferences and fat consumption of 3- to 5-year-old children are related to parental adiposity. *J Am Diet Assoc* 1995;95:759–64.
- Birch LL. Development of food acceptance patterns in the first years of life. *Proc Nutr Soc* 1998;57:617–24.
- Jackson DM, Reilly JJ, Kelly LA, et al. Objectively measured physical activity in a representative sample of 3- to 4-year-old children. *Obes Res* 2003;11:420–5.
- Corvalán C, Gregory CO, Ramirez-Zea M, et al. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. *Int J Epidemiol* 2007;36:550–7.
- Martorell R. Results and implications of the INCAP follow-up study. *J Nutr* 1995;125(suppl):1127S–38S.
- Boggio V, Grossiord A, Guyon S, et al. Consommation alimentaire des nourrissons et des enfants en bas âge en France en 1997. (Food consumption of infants and young children in France in 1997.) *French Arch Pediatr* 1999;6:740–7 (in French).



37. David V, Martin A, Lafage-Proust M, et al. Mechanical loading down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma in bone marrow stromal cells and favors osteoblastogenesis at the expense of adipogenesis. *Endocrinology* 2007;148:2553–62.
38. Lecka-Czernik B, Suva L. Resolving the two “bony” faces of PPAR-gamma. *PPAR Res* 2006;2006:27489.
39. De Peretti C, Castetbon K. Surpoids et obésité chez les adolescents scolarisés en classe de troisième. (Overweight and obesity in ninth grade adolescents.) *French DREES: Etudes et Résultats* 2004;283:1–8 (in French).
40. Rolland-Cachera M, Castetbon K, Arnault N, et al. Body mass index in 7–9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1610–6.



Annexe B
Article soumis

Parental body size and early postnatal weight and height growth velocities in their offsprings. The Fleurbaix Laventie Ville Santé study

JÉRÉMIE BOTTON, BARBARA HEUDE, JEAN MACCARIO, JEAN-MICHEL BORYS, AGNES LOMMEZ, PIERRE DUCIMETIERE, MARIE ALINE CHARLES AND THE FLVS STUDY GROUP

- Inserm, Unit 780, IFR69, F-94807 Villejuif, France (JB,BH,JM,PD,MAC);
- Univ Paris Sud, Faculty of Medicine, IFR69, F-94276 Le Kremlin-Bicêtre, France (JB,BH,JM,PD,MAC);
- Univ Paris Descartes, F-75006 Paris, France (JM);
- Fleurbaix Laventie Ville Santé Association, F-62840 Laventie, France (JMB,AL,FLVS study group)

Corresponding author :

Mr Jérémie Botton
16 avenue Paul Vaillant Couturier
F-94807 Villejuif Cedex, France
Tel/Fax : (+33) 1 45 59 60 52 / (+33) 1 47 26 94 54
e-mail : jeremie.botton@inserm.fr

Short running head : Parental body size and offspring's growth velocity

Abstract

Background : Whereas weight or height measurements at a given age represent the cumulative growth experience of the prenatal and past postnatal life, the analysis of growth velocities allows to study factors affecting specifically growth at a given age. No study has reported so far the relationships between parental height and body mass index (BMI) and their offspring's weight and height growth during infancy and childhood. **Methods :** 235 parent-child trios of the FLVS II population based study examined in 1999 were analysed. The child's height and weight history was reconstructed using medical records and previous research examinations. Weight and height growth velocities from birth to seven years were estimated by a mathematical model. We studied the associations between parental BMI and parental height and (1) offspring's height and weight and (2) their growth velocities during infancy and childhood. **Findings :** Maternal but not paternal BMI was positively associated with higher ponderal index at birth in the offspring. In contrast, paternal but not maternal BMI was positively associated with a higher weight growth velocity at three months (5.73 ± 2.8 g/mo for 1 kg/m², p=0.04). Birth height was significantly related to both parental heights, whereas height growth velocity was positively associated with mother's height in the first six months, and with father's height from two to five years. In between, the child height or weight growth was not related to parental size. **Interpretation :** Growth in early childhood is characterised by alternate periods associated specifically with maternal or paternal BMI and height. This novel finding should trigger the search for parental specific genetic or epigenetic factors or, less plausibly for height, environment shared preferentially with the mother or the father.

Introduction

There is strong evidence that children growing fast during the first months of life have an increased risk of developing obesity (Monteiro and Victora, 2005). There is emerging evidence of periods during infancy and childhood during which children are more susceptible to develop fat mass (Botton et al., 2008; Chomtho et al., 2008; Ekelund et al., 2007).

We recently reported the correlation between weight and height growth velocities and anthropometric characteristics in adolescence (Botton et al., 2008). Our

results supported the hypothesis of two critical windows in early childhood associated with the later risk of obesity : the first 6 months of life and from 3 years onwards. During the intermediate period, weight growth was only significantly associated with height in adolescence. Determinants of weight and height growth during these different periods need to be specifically studied.

One of the factors more consistently associated with child weight and BMI across the studies is parental BMI. It is therefore of interest to assess how parent-

child associations develop across the different periods. The same is true for the parent-child resemblance in height. Researchers have been interested for a long time in the relationships between parental characteristics and weight during the early life of their child. In one of the first studies (Cawley et al., 1954), weight at birth and in early infancy was more correlated to maternal stature than to paternal stature, but the difference between the two parents disappeared before adulthood. Since the 50's, the environment has largely changed and we need to confirm and update these information. More recently, many other studies reported relationships between maternal and sometimes paternal BMI with offspring BMI at birth or at older ages (at 3 y (Smith et al., 2007); at 7.5 y (Whitaker et al., 2000); at 9 y (Gale et al., 2007)). All concluded to positive associations between mothers and offspring BMI, but there were more discrepancies about the relationship with the father.

Anthropometric relationships between parents and children throughout childhood in the FLVS study have been previously reported (Heude et al., 2005) : BMI at birth was highly correlated with mother's BMI and not with father's BMI, but correlations between offspring's BMI and father's BMI were significant at two years.

The associations between parental anthropometry and offspring weight growth velocities at different ages has been less studied (Blair et al., 2004; Griffiths et al., 2007) and none of the studies reported association with the child's height growth velocity. The analysis of growth velocities allows to specifically study factors affecting growth at a given

age, whereas weight or height measurements at a given age represents the cumulative growth experience of the prenatal and past postnatal life. To our knowledge, no study reported the relationships between parental anthropometry and both weight and height growth during infancy and childhood.

In order to investigate factors related to weight and height growth at different critical periods in infancy and childhood, our aim was to study the relationships between both parental BMI and parental height and their offspring's weight and height growth velocities between birth and the age of seven years.

Subjects and Methods

The children were recruited in the cities of Fleurbaix and Laventie, two neighbour towns in northern France, with respectively 2488 and 4426 inhabitants in 1992, when the Fleurbaix-Laventie Ville Santé (FLVS) study started. The first part of the study (FLVS I), a five-year follow-up of children involved in a nutritional education program at school included 579 families (Maillard et al., 2000). The second part, FLVS II, is an epidemiological study on the determinants of weight change in the population. This study was proposed to the families who participated in the FLVS I study. Written consent was obtained from children and from their parents. The FLVS II study was approved by the ethic committee of Lille (France) and the computer files were declared to the "Commission Nationale Informatique et Liberté".

We recruited and examined between April and September 1999, 294 families among the 393 families still living

in the two towns who could be contacted (i.e. acceptance rate : 75 %). All family members aged 8 years and over (1113 subjects) were examined at home in 1999, including 235 parents-child trios with both parental BMI and all child parameters available (i.e. weight and height at birth, at nine months and at two years, and weight and height growth velocities as described below). Others trios were not included because number of measurements during childhood failed to meet the requirement for growth modelling (see below) for 180 children. Among the other trios, paternal measurements were missing for 55, maternal measurements for 4 and offspring's measurements at birth, nine or two years for 41.

In offspring, all weight and height measurements in the "Carnet de santé" from birth until age twelve were extracted for the present analysis. The "Carnet de santé" is a health booklet given in France to all parents at their child's birth and filled in by health practitioners throughout childhood. Measurements at nine months and two years were available for most children because a medical examination was required by the French administration at these ages. In addition, as part of the longitudinal follow-up of the children in the FLVS I and II studies, trained physicians collected anthropometric data on children at one or more occasion when they were between five and twelve years. We calculated the ponderal index at birth as weight in kg over height³ in m³, and BMI at nine months and at two years as weight in kg over height² in m². These indices were independent of height.

In parents, anthropometric data were collected by trained physicians during

FLVS II. Weight was measured in light clothes to the nearest 0.1 kg, and height to the nearest cm and the body mass index (BMI=weight in kg over height² in m²) was calculated.

First, we calculated the weight and height growth velocities for each child at different ages from the derivative of a mathematical model of child's growth between birth and twelve years (described below). Secondly, we correlated the estimated weight and height growth velocities at different ages between three months and seven years with the parental characteristics. Significance tests were two-sided and a result with a probability value greater than 0.05 was noted as non significant. SAS Software version 9.1 was used for analyses.

Our methodology has been described in detail elsewhere (Botton et al., 2008). Measurements of weight and height from birth to twelve years allowed us to model the children growth individually using an adaptation of the Jenss growth curve model (Berkey, 1982; Hauspie, 1989). The same model could fit the weight and the height growth as :

$$y_i = a_i + b_i.t + c_i.t^2 - e^{d_i+e_i.t} + \epsilon_i$$

In this model, t was the age (in months) and y_i the weight (in kg) or the height (in cm) of the ith child at age t and ϵ_i was the residual error at age t. The least-squares estimates a_i , b_i , c_i , d_i and e_i were determined for each child in SAS with the PROC NLIN using Gauss-Newton iterative method. The child had to have at least six measures available between birth and twelve years, at least two before two years and at least one after five years. The first derivative of the

equation of the individual models gave the growth velocity corresponding to the subject. We calculated the velocities at the ages of three and six months, one to five years with one year-increment and seven years as representative of different periods of infancy and childhood.

General characteristics are given as means (SD) or geometric means [CI 95 %] for the parental BMI which was log-transformed. Differences between mother's and father's characteristics were tested using paired tests. All between genders comparisons for children were performed using mixed effect models to take the familial resemblance between brothers and sisters into account.

We assessed the relative contribution of each parent to the offspring's parameters by multiple regression mixed models to take into account familial relationships in families with more than one siblings of the same sex (Brown and Prescott, 1999). The contribution of one parent was estimated independently of the other. The relationships between parental height or adjusted-for-age BMI, and their offspring parameters were also adjusted for the child's gender and for gestational age when offspring's parameter was measured at birth. Differences in the relationships between boys and girls were tested including an interaction term with gender and results of the analyses performed by gender are given in the supplementary figures. Differences in the contribution between fathers and mothers were tested by comparisons of nested models containing the variables of both parents, one without constraint and one setting the equality of the regression coefficients. R^2 was calculated to provide an estimation of the variance explained by parental

characteristics.

Results

None of the anthropometric parameters of the 1999 FLVS II exam was significantly different in our study population between children included or not in the present analysis.

General Characteristics of parents and offspring included in the analysis are presented in Table 1. In the 162 families, fathers had, as expected, higher weight, height and BMI than mothers (25.6 kg/m² [19.7 – 33.2] and 23.8 [17.2 – 33.1]; $p < 0.0001$ for BMI in fathers and mothers respectively). The 122 male offspring had a mean birth weight of 3.39 kg \pm 0.53 compared to 3.35 kg \pm 0.52 in the 113 girls ($p = 0.14$), and a mean birth length of 50.3 cm \pm 2.3 versus 49.7 cm \pm 2.3 in girls ($p = 0.003$).

The means for weight and height growth velocities at given ages during infancy and childhood are presented in Figure 1. Boys gained 0.67 \pm 0.16 kg/month at three months compared to 0.65 \pm 0.13 kg/mo for girls at the same age ($p = 0.17$). Height growth velocity at three months was significantly greater in boys ($p = 0.02$). Afterward, there was no significant difference in height or weight growth velocity between boys and girls.

The relationships between parental BMI and offspring's BMI and weight growth velocities are presented in Figure 2. Mother's BMI was significantly positively associated with birth weight (results not shown) and ponderal index at birth. A difference of 1 kg/m² in mother's and father's BMI were associated with a difference in ponderal index of 0.097 \pm 0.04 kg/m² ($p = 0.01$) and

$0.046 \pm 0.05 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.34$) respectively. Both parental BMI were positively associated with offspring's BMI at nine months ($0.055 \pm 0.03 \text{ kg/m}^2$ of child's BMI per kg/m^2 of mother's BMI; $p=0.04$ and 0.069 ± 0.03 per kg/m^2 of father's BMI; $p=0.04$), whereas at two years, the association was significant for mother's BMI only.

Weight growth velocity of the offspring at three months was significantly and positively associated with the father's BMI only ($1.9 \pm 2.3 \text{ g/mo}$ per kg/m^2 of mother's BMI; $p=0.39$ and $5.7 \pm 2.8 \text{ g/mo}$ per kg/m^2 of father's BMI; $p=0.04$). Between six months and two years, parental BMI were not significantly associated with offspring's weight growth velocity. At older ages, both parental contributions tended to increase but more rapidly so for maternal contribution. Although interaction by gender was not significant, we observed a preponderant maternal contribution for girls from three years onward (supplementary tables). At seven age, the difference of contribution between mother and father was $0.13 \pm 2.2 \text{ g/mo}$ for 1 kg/m^2 ($p=0.95$) in girls and $2.9 \pm 2.3 \text{ g/mo}$ for 1 kg/m^2 ($p=0.22$) in boys. At this age, both parental weights explained 7 % of the variability of the offspring's weight growth velocity.

Parental BMI was not significantly associated with none of the offspring's height and height growth velocities (results not shown). Then, the associations described above between parental BMI and offspring's weight growth are not attributable to offspring's height growth.

The relationships between parental stature and offspring's height and height growth velocities are presented in Fi-

gure 3. Offspring's height at birth and during infancy and childhood was positively and significantly associated with mother's height. It was significantly with father's height from two years onwards. At nine months, the test for difference in maternal versus paternal contribution was close to significant $p=0.08$.

Mother's height was positively associated with height growth velocity of the offspring in the first six months of life, whereas there was no significant relationship with father's height ($0.12 \pm 0.05 \text{ cm/mo}$ for 10 cm of mother's height; $p=0.02$ and $0.02 \pm 0.05 \text{ cm/mo}$ for 10 cm of father's height; $p=0.68$). At one year, the height growth velocity was not significantly associated with parental stature. From two to five years, height growth was strongly associated with father's height, whereas significant associations with mother's height reappeared at four years and remained much smaller than those with father's height at three and four years (p for a difference in contributions at 3 and 4 years= 0.02 and 0.08 respectively). At four and five years, both parental heights explained respectively 16 % and 11 % of the variability of the offspring's height growth velocity. There was a significant difference between boys and girls for the parental contribution from five years onward with an increasing contribution of maternal height in girls (supplementary table) and the interaction term was significant at seven years ($p=0.006$).

Discussion

Both parental height were associated with offspring's height at birth whereas only maternal BMI was significantly associated with the ponderal index. In the

first six months of life, height growth velocity was correlated to maternal stature and weight growth to paternal BMI. Between two and five years, the reverse was observed, height growth velocity was more significantly correlated to paternal height whereas weight growth velocity was more associated to maternal BMI.

For a long time, many authors have highlighted the importance of the parental determinants of the offspring height and weight (Cawley et al., 1954; Harvey et al., 2007; Magnus et al., 2001; Safer et al., 2001). The main origin of these relationships remains difficult to identify as height and weight mirror multiple convergent genetic, environmental and hormonal interactions. However, it is currently admitted that height is mainly determined by genetic aspects (Palmert and Hirschhorn, 2003; Silventoinen et al., 2003), except in case of food restriction. Weight might be less heritable than height, even if genetic factors are probably still preponderant during at least infancy and childhood (Haworth et al., 2008; van Dommelen et al., 2004).

Association between paternal adult height and offspring's height at birth is probably the stronger argument to a genetic regulation of fetal length growth (Knight et al., 2005). Many genes have been implicated in the control of height growth rate but few have been identified (Lettre et al., 2008; Weedon et al., 2008). A major gene known to be implicated in embryonic and fetal growth is the gene encoding for Insulin-Like Growth Factor II (IGF II) which is an imprinted gene (O'Dell and Day, 1998; Ong and Dunger, 2004) and paternally expressed *IGF2* gene has been shown to be essential for normal embryonic growth in mice

(De Chiara, 1999). Both IGF I and IGF II contributes to fetal growth and mutation in the human IGF I gene is associated with reduced length at birth (Woods et al., 2000). The mother's contribution to offspring length at birth probably reflects both genetic factors and the intra-uterine constraint.

After birth, it is thought that the height velocity adjusts towards genetically predicted trajectory (Veldhuis et al., 2005). However, our data show that parental influences on postnatal offspring's height growth seem to follow a differential pattern over time. There was a stronger association of mother's height with the child's height growth in the first months of life and a stronger association with the father's height after two years. If one admits that genes account for most of these associations, this inverted pattern could reveal an underlying biological mechanism in growth regulation involving alternate influence of maternal and paternal genes for the control of height growth. The major genes actually known to be implicated in height growth are imprinted in utero and we can not exclude changes in the epigenetic conformation of these genes during the postnatal period (van Burk et al., 2006). A role for shared food intake or physical activity between one or both parents and the offspring enhancing the height growth during specific periods of growth is less plausible than the genetic hypothesis.

The known relationship between maternal, and not paternal, BMI and offspring ponderal index at birth are in accordance with the hypothesis of a preponderant impact of maternal intra uterine environment on fetal weight growth. The nutritional status of the mother before

and during pregnancy, her metabolism and her diet intake during pregnancy will determine the amount of glucose, oxygen and other nutrients the foetus will receive via the placenta (Heude et al., 2007; Kral et al., 2006).

We can easily admit in this context that genetic traits for weight growth, inherited from the mother or the father, may show on more frankly after birth (Ong et al., 2004a; van Burk et al., 2006). In our study, paternal BMI was correlated with offspring's early postnatal weight growth whereas we did not find any independent influence of paternal BMI on ponderal index at birth. This pattern of relationships had already been highlighted, but in distinct studies either for birth or early growth (Griffiths et al., 2007; Knight et al., 2005; Vella et al., 2008). Consequently, the paternal contribution to offspring BMI reached the maternal contribution at nine months. Unlike in Griffiths et al study (Griffiths et al., 2007), mother's BMI did not contribute significantly to weight growth of their child in the first three years of life in our study. Our results accredits the observation that the relationship between body weight (or BMI) of mothers and their offspring's weight is weaker during the first two years of life than it is at birth (Stunkard et al., 2004). We do not think that the postnatal preponderant influence of fathers BMI would be explained by environmental factors shared with the offspring during early infancy but rather paternal genes, which could not be expressed in utero due to mother's constraint. Maternal genes may in part exert their effect already through the intrauterine environment.

Maternal BMI was associated with child weight growth velocity from three years onwards. It is tempting to speculate an increasing influence of shared environment and behaviours from that age. It has been shown that parents play a role in the eating behaviour of their offspring (Fulkerson et al., 2002), including in the determination of the food preference (Ong et al., 2004b). In particular, preference for fat diet has been related to parental adiposity (Benton, 2004). One could expect a preponderant role of the mothers who usually spend more time with their children than fathers do in shaping the eating behaviour of their child (Pardi et al., 2002). However, a stronger association of offspring's BMI or weight growth rate with mother's BMI compared to father's BMI is not consistently found (Whitaker et al., 2000). Such discrepancies could be dependant on father's implication compared to the mother and on the offspring's gender. Indeed, contribution of the mother BMI seemed higher in girls in our study (interaction term with gender was however not significant).

The present results about the association between parental BMI and the child's weight growth velocity can also be considered in the context of our previous finding of two critical periods where weight growth velocity predicts fat mass in adolescence. The first period — the first 6 months of life — is more related to paternal BMI which suggests a role for genetic factors. The second period — from 3 years onward — is related to both parents BMI. It is noteworthy that in the intermediate period between 6 months and 3 years — where growth velocity was not related to fat mass later in life, there was also no significant contribution of any

of the parents.

A first limitation of our study is that parental measurements were performed during the FLVS II study in 1999 when offspring was already between 8 and 17 years old. However, there is a tracking of BMI during adulthood and adjusting for the offspring's age at date of parental measurements did not change the results. Obviously, this limitation does not concern relationships with parental height which is not supposed to change during adulthood before older ages as in our subjects. Secondly, our sample, large enough to highlight important relationships between parents and child characteristics may not have enough power to conclude to significant differences between the mother-child and the father-child relationships (no significant difference, except for the child's height growth velocity at three years), nor to significant interactions with offspring's gender. However, stratification by gender allowed us to point to a stronger contribution of the mother to girl's weight and height growth velocities from five years onwards, which were significant contrasting to lower and non significant paternal contribution. Thirdly, we did not have data of sufficient quality to test for a difference of contribution according to whether chil-

dren were breastfed or not.

Among the strengths of our study, the growth model allowed us to study the dynamic aspect of the relationships between parental and children's characteristics. Indeed, whereas measurements at a given age reflect the cumulative past growth experience including that of the prenatal period, weight and height growth velocities are estimates at instantaneous times and allows to reveal specific period effects. An other strength is the good quality of the parental data which were often reported in other epidemiological studies but measured by trained clinicians in our study. It is especially uncommon for paternal data.

To conclude, we have shown successive periods from birth to seven years during which the weight and height growths have preferential and successive associations with either paternal or maternal size. It is tempting to parallel this finding with current knowledge on growth regulation in infancy where Growth Hormone (GH) independent stimuli control growth in prenatal and early postnatal life followed by a take-over by GH dependent mechanisms (Veldhuis et al., 2005). Our results have major implication for further studies of height and weight growth regulation, including genetic studies.

Acknowledgment

We thank directors and teachers of the schools who made the study possible. We thank the parents and their children who agreed to participate into the study. We thank Laboratoires Knoll, CEDUS, Groupe Fournier, Lesieur, Nestlé France, Produits Roche and TEPRAL for their support to the Fleurbaix Laventie Ville Santé Studies. Marie-Aline Charles received grants from the "Association de Langue Française pour l'étude des diabètes et du métabolisme" (ALFEDIAM) and from the "Mutuelle Generale de l'Education Nationale" (MGEN). We also thanks Pr Yves Le Bouc, Dr S Cabrol, Dr I Netchine, INSERM unit 535 and Hôpital Armand Trousseau for their helpful comments of our results.

Members of the Fleurbaix Laventie Ville Santé Group

Arnaud Basdevant, Jean-Michel Borys, Jean-Louis Bresson, Marie-Aline Charles, Pierre Ducimetière, Philippe Froguel, Barbara Heude, Agnes Lommez, Jean-Michel Oppert, Monique Romon.

JB conducted the data analyses and drafted the manuscript. BH and JM provided statistical expertise and JM contributed more particularly to the growth model. MAC supervised the study. JB, BH and MAC participated to the interpretation of the results and to the writing of the manuscript. BH, PD and MAC provided critical input and advised on the analyses. All authors contributed to the revision of the manuscript. None of the authors had any conflicts of interest.

Table 1

Parental characteristics and paired comparisons between fathers and mothers. Offspring's characteristics and comparisons between boys and girls adjusting for family

Parents^a	Fathers	Mothers	
N	162	162	
Age (y)	43.8 ± 4.9	41.8 ± 4.4	
Weight (kg)	80.3 ± 12.0	64.6 ± 11.8	
Height (m)	1.76 ± 0.04	1.63 ± 0.06	
BMI ^b (kg/m ²)	25.6 [19.7 – 33.2]	23.8 [17.2 – 33.1]	
Offspring	Boys	Girls	p
N=235	122	113	0.56
Gestational age (wk)	38.7 ± 1.9	39.0 ± 1.6	0.52
Birth weight (kg)	3.39 ± 0.53	3.35 ± 0.52	0.14
Birth height (cm)	50.3 ± 2.3	49.7 ± 2.2	0.003
Birth ponderal index (kg/m ³)	26.4 ± 2.6	27.1 ± 2.5	0.07
Weight at 9 months	8.92 ± 1.0	8.55 ± 1.0	0.0003
Height at 9 months	72.1 ± 2.7	70.7 ± 3.0	<0.0001
BMI at 9 months	17.2 ± 1.6	17.1 ± 1.7	0.46
Weight at 2 years	12.6 ± 1.7	12.1 ± 1.4	0.001
Height at 2 years	87.6 ± 3.4	86.0 ± 3.3	0.0003
BMI at 2 years	16.4 ± 1.8	16.3 ± 1.4	0.46

^aAll differences between parents highly significant (p<0.0001)

^bGeometric mean

Figure 1a

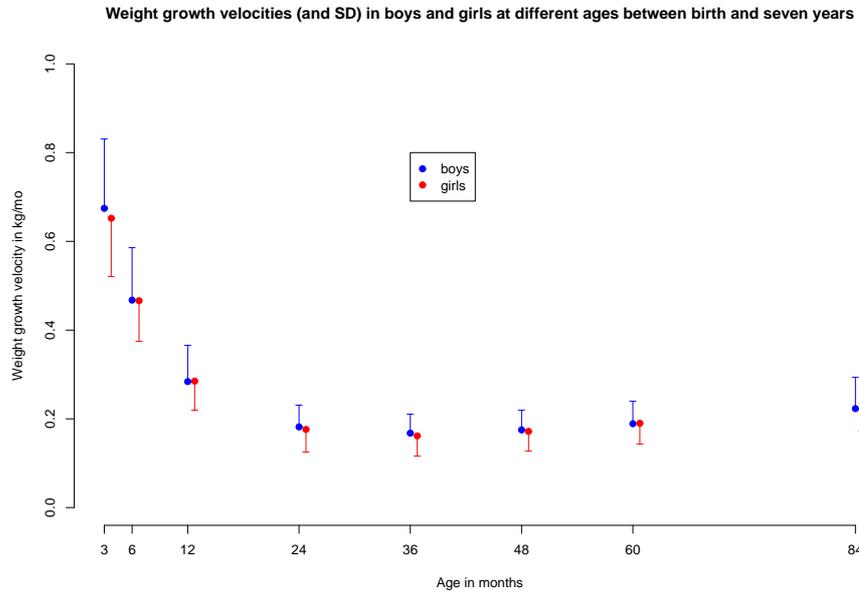


Figure 1b

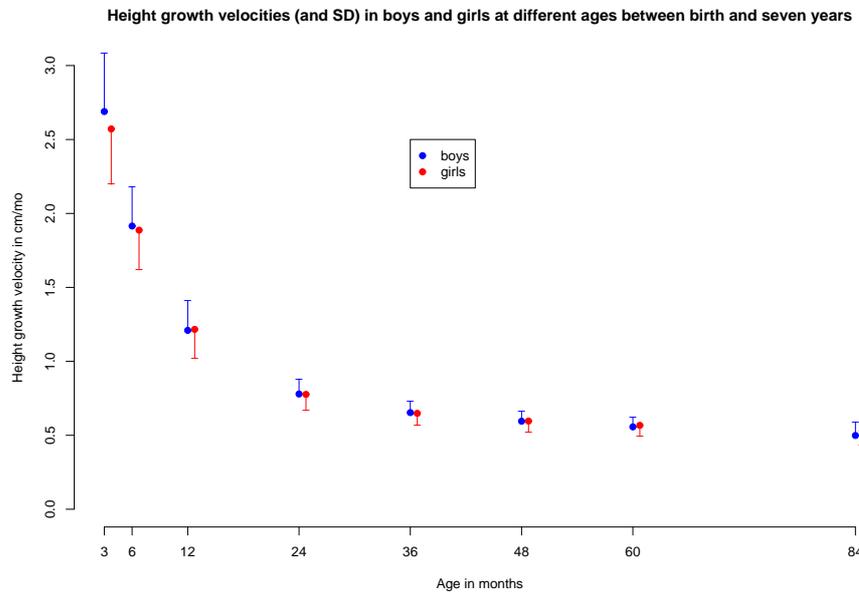


Figure 2a

Multiple regression model coefficients and 95 % confidence intervals of offspring's ponderal index (PI) at birth or BMI on both parental BMI. Models adjusted for offspring's gender and gestational age for PI and including both parental variables.

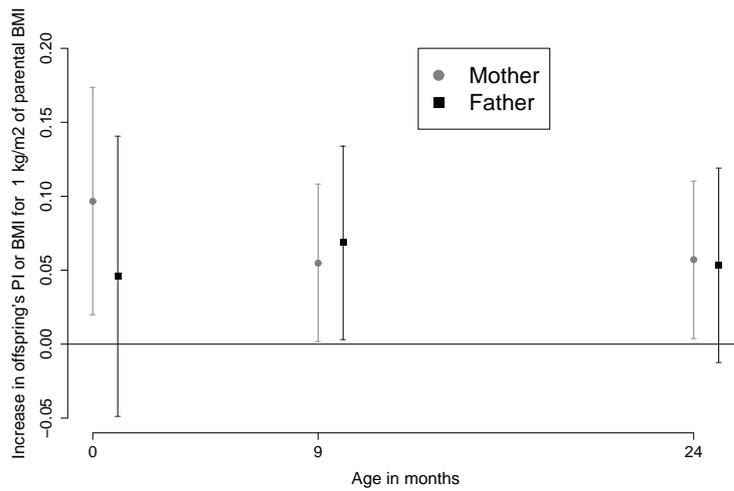


Figure 2b

Multiple regression model coefficients and 95 % confidence intervals of offspring's weight growth velocities between 3 mo and 7 y on both parental BMI. Models adjusted for offspring's gender and including both parental variables.

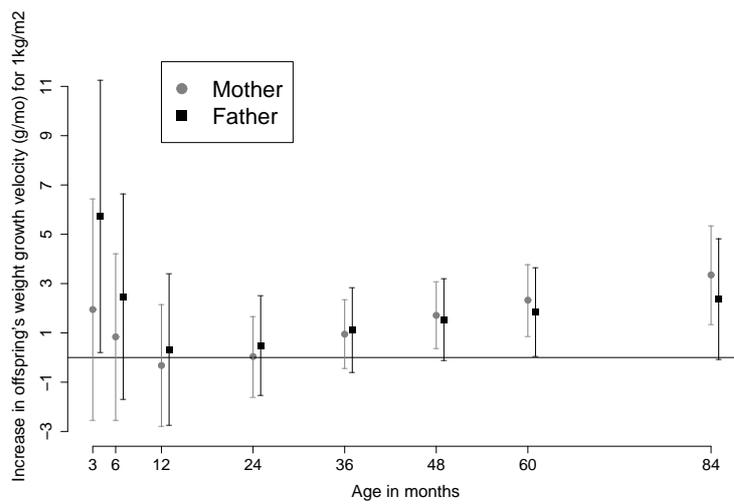


Figure 3a

Multiple regression model coefficients and 95 % confidence intervals of offspring's height on both parental height. Models adjusted for offspring's gender and gestational age for height at birth and including both parental variables.

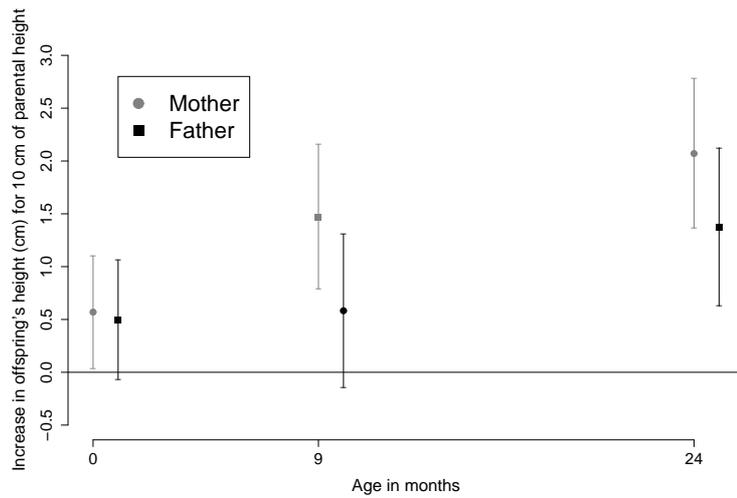
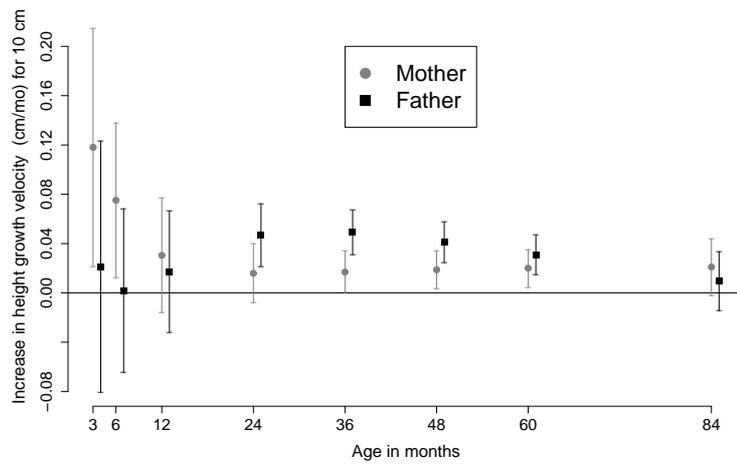


Figure 3b

Multiple regression model coefficients and 95 % confidence intervals of offspring's height growth velocities between 3 mo and 7 y on both parental height. Models adjusted for offspring's gender and including both parental variables.



Annexe C

Description de l'ajustement du modèle de croissance

Les résultats suivants concernent le comportement du modèle de croissance, décrit en détail page 28. Nous avons figuré en C.1 et C.2, pour un échantillon aléatoire de la population, les mesures observées superposées aux courbes estimées par le modèle. Ensuite, nous montrons la distribution des moyennes des résidus chez les garçons et chez les filles. Enfin, nous montrons quelques résultats de corrélation avec des mesures plus simples, mais moins précises : les différences de mesures entre 0 – 9 mois et 9 – 24 mois.

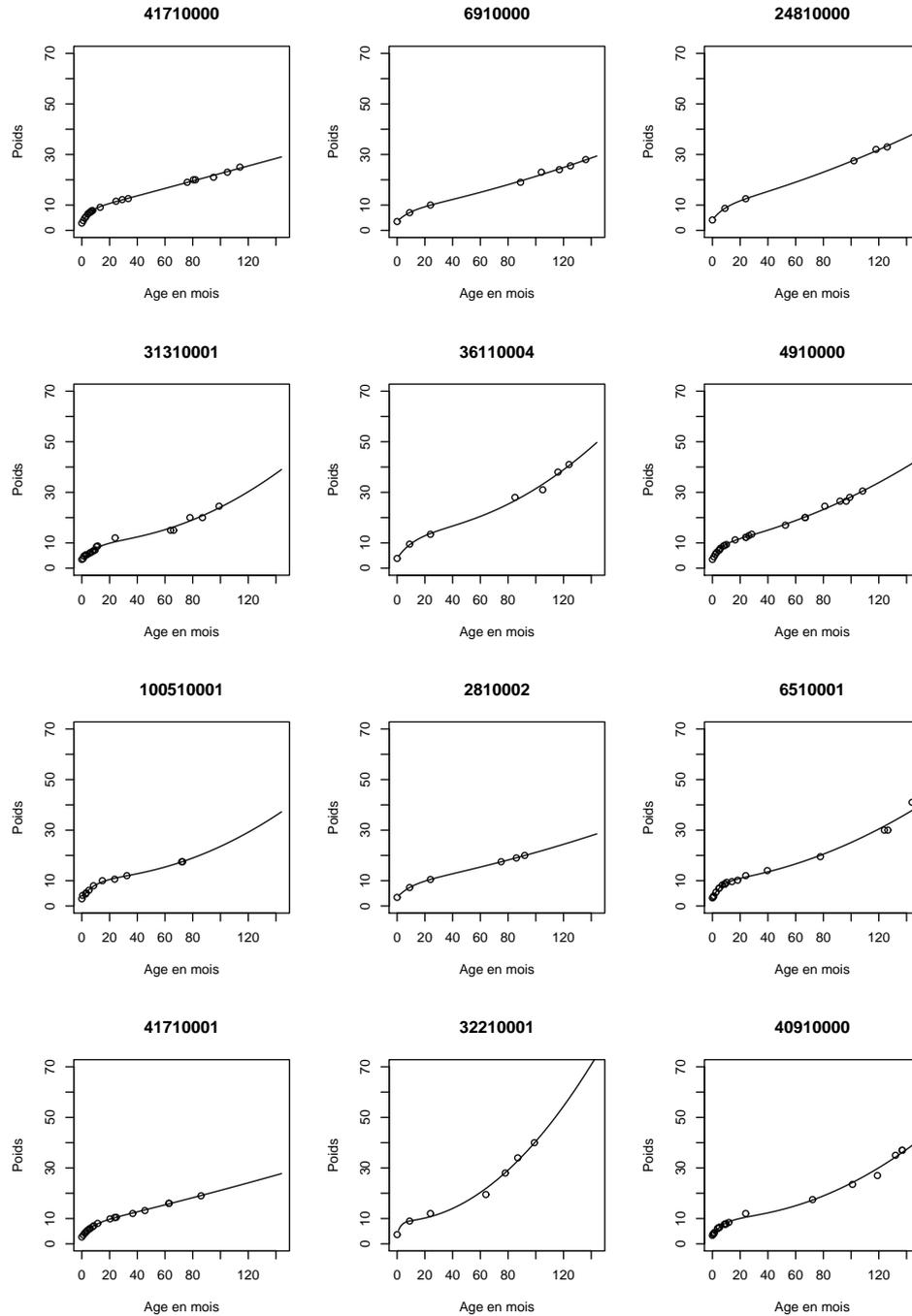


Figure C.1: Modélisation de l'évolution du poids, en kg, pour 12 sujets sélectionnés aléatoirement

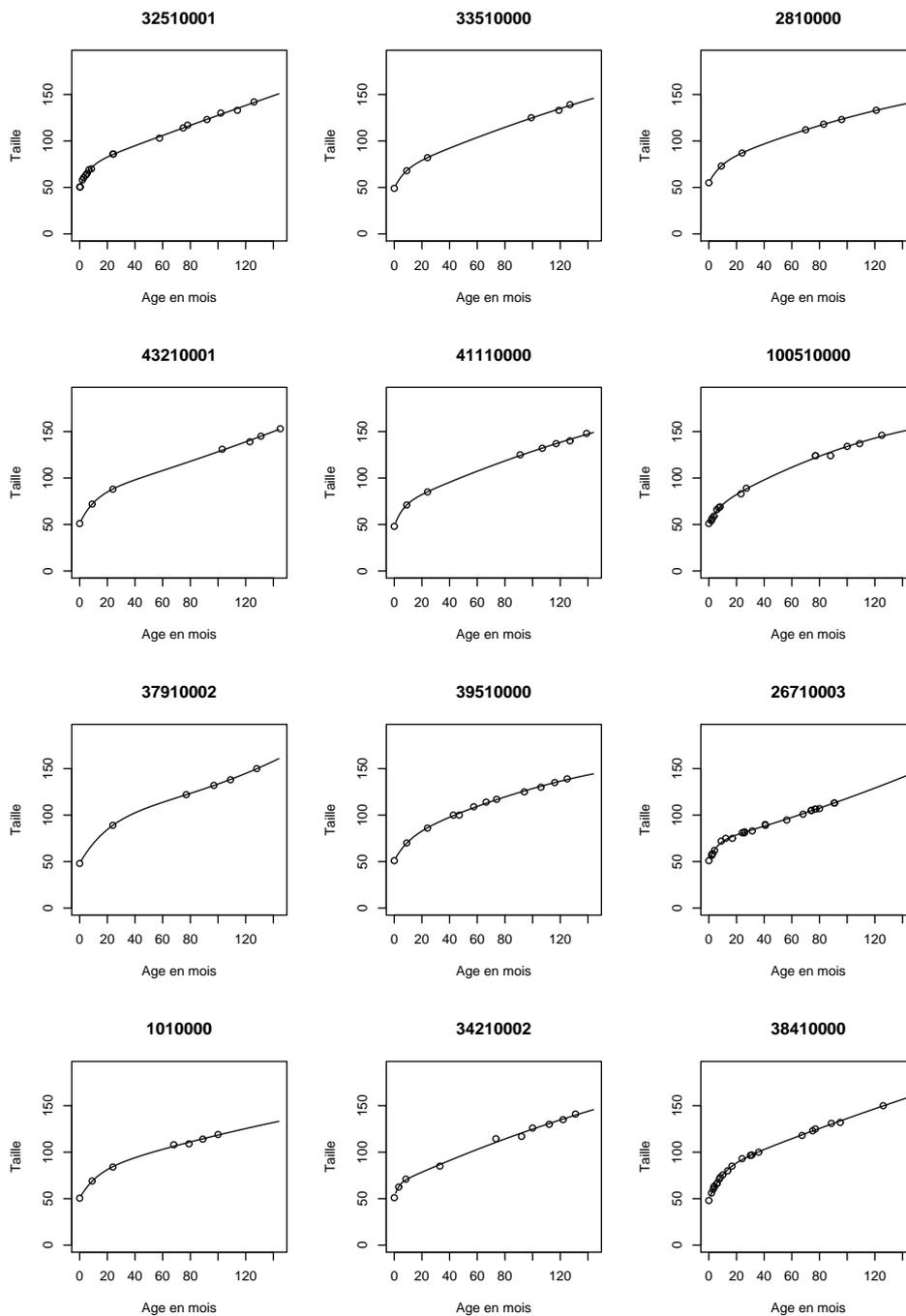


Figure C.2: Modélisation de l'évolution de la taille, en cm, pour 12 sujets sélectionnés aléatoirement

C.1 Résultats graphiques de la modélisation de l'évolution du poids et de la taille pour un échantillon aléatoire de 12 sujets

Les graphiques représentés aux pages 224 et 225 donnent les résultats de la modélisation pour un échantillon de douze sujets de l'étude. Chaque graphique est intitulé selon le numéro d'identifiant du sujet au sein de l'étude FLVS II, avec les valeurs observées sous forme de cercles, et la courbe individuelle associée.

On peut constater que l'adéquation du modèle aux données individuelles semble généralement correcte, que les estimations ne paraissent pas trop éloignées de la réalité. De plus, on peut se rendre compte de l'intérêt du modèle pour 1° obtenir des estimations à des temps identiques pour tous les sujets 2° pour tenir compte de l'évolution non linéaire de la croissance, plutôt que de prendre la différence entre deux points. Ils montrent enfin la prudence à avoir quant à l'extrapolation des vitesses de croissance au-delà de 7 – 8 ans pour certains sujets qui ne présentent aucune mesure après cet âge.

C.2 Distribution des résidus du modèle de croissance utilisé dans nos analyses

La distribution des résidus standardisés est présentée Figure C.3, en haut pour le poids et en dessous pour la taille, à gauche pour les garçons et à droite pour les filles. Cette distribution n'est pas parfaite : il existe en effet des sur- ou sous-estimations systématiques à certains âges — essentiellement pour la taille — qu'il convient normalement d'éviter.

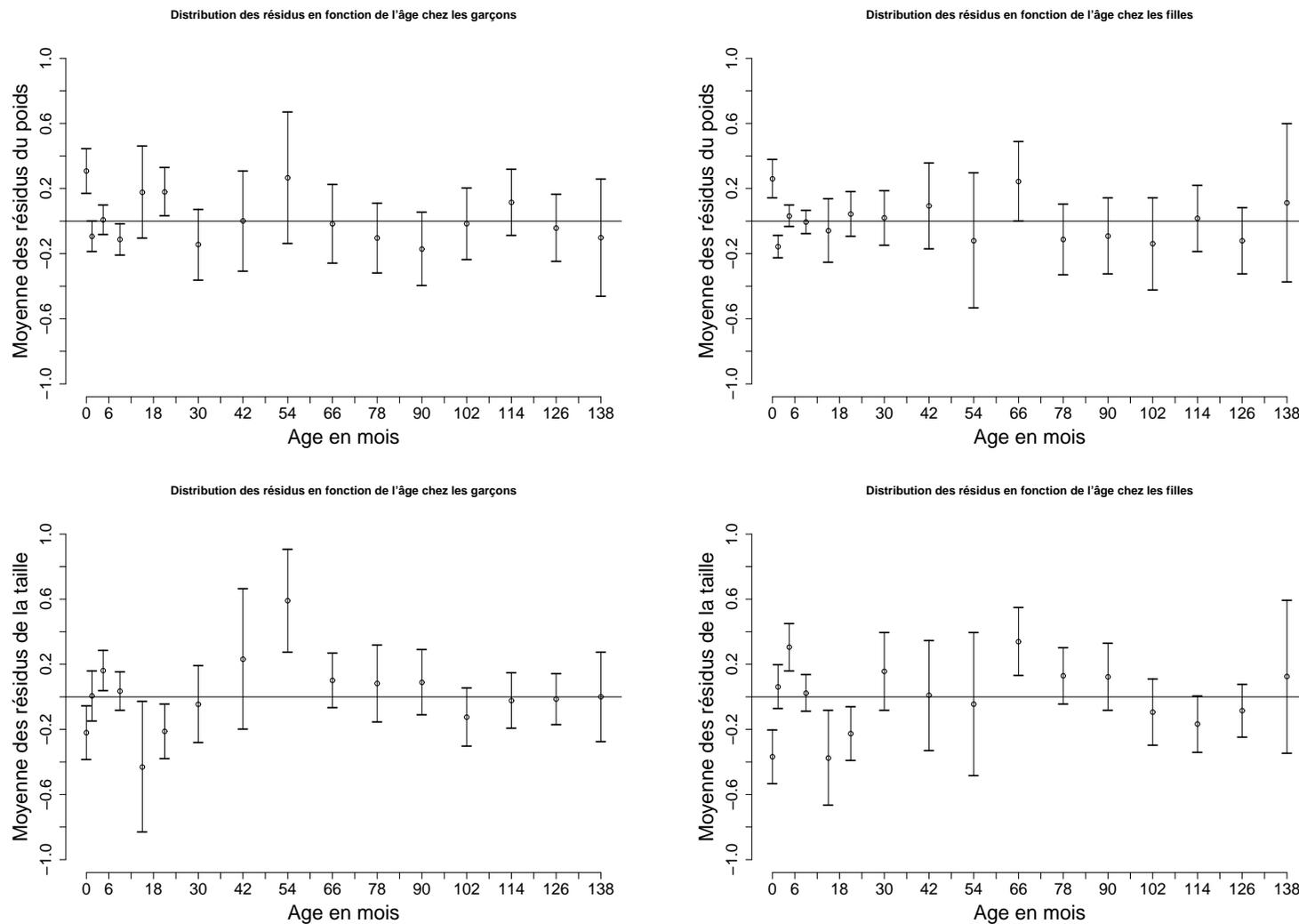


Figure C.3: Distribution des résidus du modèle de croissance du poids (en haut) et de la taille (en bas) utilisé dans nos analyses chez les filles (à droite) et les garçons (à gauche)

En ce qui concerne la modélisation de l'évolution du poids, la moyenne des résidus est positive à la naissance, ce qui indique une sous-estimation de la valeur du poids du nouveau-né. Si les estimations sont bien susceptibles d'être entâchées d'une erreur systématique, il faut noter que celle-ci est relativement faible (de l'ordre de 0,15 kg). En ce qui concerne la modélisation de l'évolution de la taille, l'inverse est observée, avec une sur-estimation des tailles précoces, de l'ordre de 0,5 cm à la naissance.

Ces phénomènes ont déjà été rapportés concernant ces modèles de croissance faisant intervenir une composante exponentielle (Simondon, 1992) ; cependant, ces modèles ont des comportements corrects pour une bonne parcimonie.

C.3 Comparaison de nos estimations aux différences 0–9 mois et 9–24 mois

Nous disposons, pour une grande part des individus, des mesures de poids et de taille qui étaient effectuées, à la demande des caisses d'allocations familiales, à neuf mois et deux ans.

Nous avons donc corrélé nos estimations de la vitesse de croissance à trois mois à la différence de mesures entre la naissance et neuf mois, puis les vitesses de croissance à un an et demi à la différence de mesures entre neuf mois et deux ans (Tableau C.1).

Ces différences, rapportées au délai entre les deux mesures, correspondent à la vitesse de croissance moyenne sur l'intervalle. Elles sont donc moins précises concernant la période, et ne permettent pas d'évaluer d'erreur résiduelle ; elles sont, en revanche, indépendantes de tout modèle.

Les deux estimations de la croissance présentaient de bonnes corrélations : tous les coefficients étaient supérieurs à 0,70 et allaient jusqu'à 0,87 pour la corrélation entre la vitesse de croissance de la taille à trois mois et la différence entre la naissance

et neuf mois.

Tableau C.1: Corrélations entre les vitesses de croissance estimées par modélisation et par l'utilisation d'une différence entre deux mesures

	Croissance poids à 3 mois		Croissance taille à 3 mois	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles
Différence 0–9 mois	0,77	0,85	0,86	0,87
	Croissance poids à 18 mois		Croissance taille à 18 mois	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles
Différence 9–24 mois	0,70	0,74	0,80	0,70

Remarque

Nous n'avons pas utilisé de coefficients de corrélation intraclasse car les mesures ne sont pas strictement équivalentes : dans le cas de la modélisation, la mesure est une vitesse de croissance instantannée à un temps donné, dans le cas de la différence entre deux points, on mesure le gain de poids moyen sur toute la période.

Annexe D

Résultats complémentaires

D.1 Analyse en composantes principales et analyse factorielle par sexe

D.1.1 Variables anthropométriques

Les résultats de l'analyse en composante principale, présentés à la Figure D.1, montrent une superposition presque parfaite du graphique chez les garçons et chez les filles.

En ce qui concerne l'analyse factorielle, les résultats étaient également très comparables (Tableau D.1).

D.1.2 Variables clinicobiologiques

La Figure D.2, représentant les deux premiers axes de l'ACP sur les variables clinicobiologiques, séparément chez les filles et les garçons, montrent des profils de corrélation distincts. Le graphique des garçons est plus proche du graphique 2.8

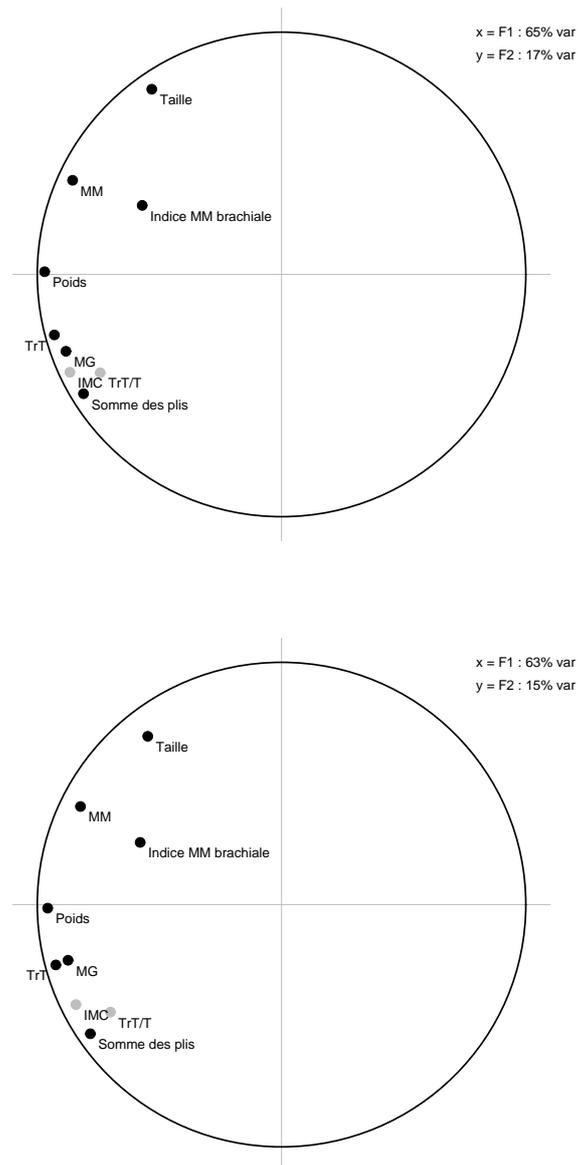


Figure D.1: Analyse en composantes principales par sexe (garçons représentés sur le graphique supérieur et les filles sur le graphique inférieur) sur les variables anthropométriques. Les variables figurant en noir participent à l'analyse. Les variables en gris, calculées à partir des premières, sont uniquement illustratives.

Tableau D.1: Participation des variables anthropométriques à deux facteurs de l'analyse factorielle séparément chez les filles et les garçons

Variable	Garçons		Filles	
	1 ^{er} facteur	2 nd facteur	1 ^{er} facteur	2 nd facteur
Taille	–	0,998	–	0,996
IMC	0,987	–	0,972	–
Masse grasse	0,868	0,256	0,787	0,377
Masse maigre (MM)	0,554	0,731	0,550	0,638
Tour de taille	0,897	0,264	0,915	0,221
Somme des plis	0,862	0,130	0,849	0,118
Indice de MM brachial	0,375	0,326	0,424	0,229

commun commenté page 58. Chez les filles, le premier axe est un axe « Pressions artérielles », mais sont également discriminées les composantes « Biologique » et « Pression artérielle ».

L'analyse factorielle retrouve ces ressemblances, avec l'individualisation d'un 1^{er} facteur « Pressions artérielles », d'un 2^e fortement corrélé aux triglycérides, plus faiblement à l'opposé du cholestérol HDL, à l'insuline (essentiellement chez les garçons) et au cholestérol LDL (essentiellement chez les filles). La glycémie contribue presque exclusivement au 3^e facteur, avec — néanmoins plus faiblement — l'insuline.

Tableau D.2: Participation des variables biologiques à trois facteurs de l'analyse factorielle séparément chez les filles et les garçons

Variable	Garçons			Filles		
	1 ^{er} facteur	2 ^e facteur	3 ^e facteur	1 ^{er} facteur	2 ^e facteur	3 ^e facteur
PAS	0,644	–	–	0,987	-0,137	–
PAD	0,997	–	–	0,645	–	–
Insuline	0,153	0,532	0,276	–	0,236	0,335
Glycémie	–	–	0,996	–	–	0,992
Triglycérides	–	0,785	–	–	0,969	0,230
LDL	–	0,189	-0,166	–	0,386	–
-HDL	–	0,445	–	-0,110	0,341	–

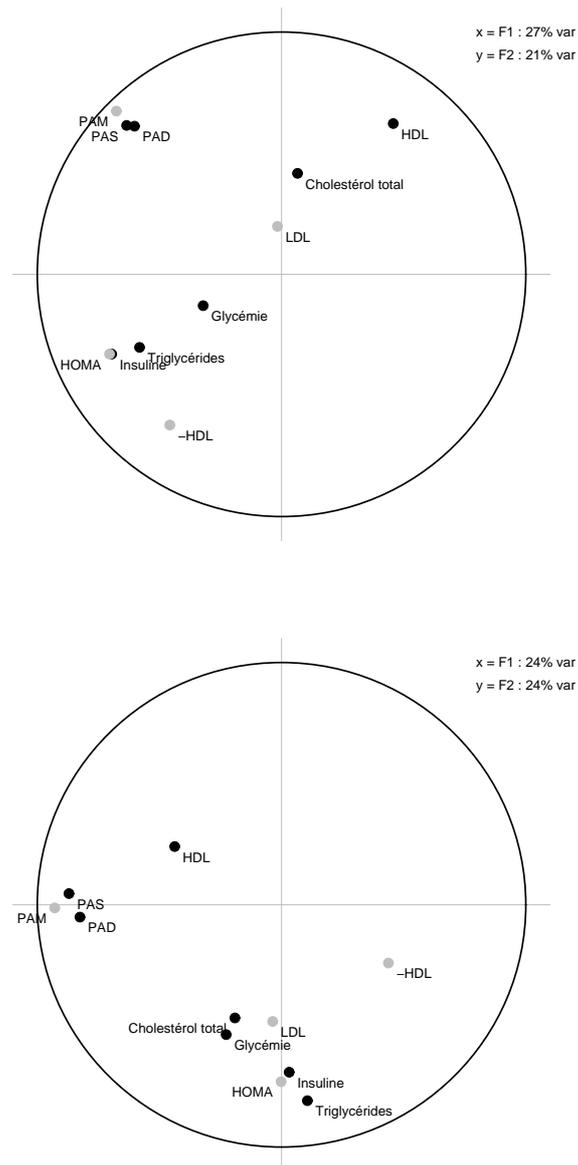


Figure D.2: Analyse en composantes principales par sexe (garçons représentés sur le graphique supérieur et les filles sur le graphique inférieur) sur les variables clinicobiologiques. Les variables en noir participent à l'analyse. Les variables en gris sont uniquement illustratives.

D.2 Relations entre vitesse de croissance de la taille durant l'enfance et surpoids à l'adolescence

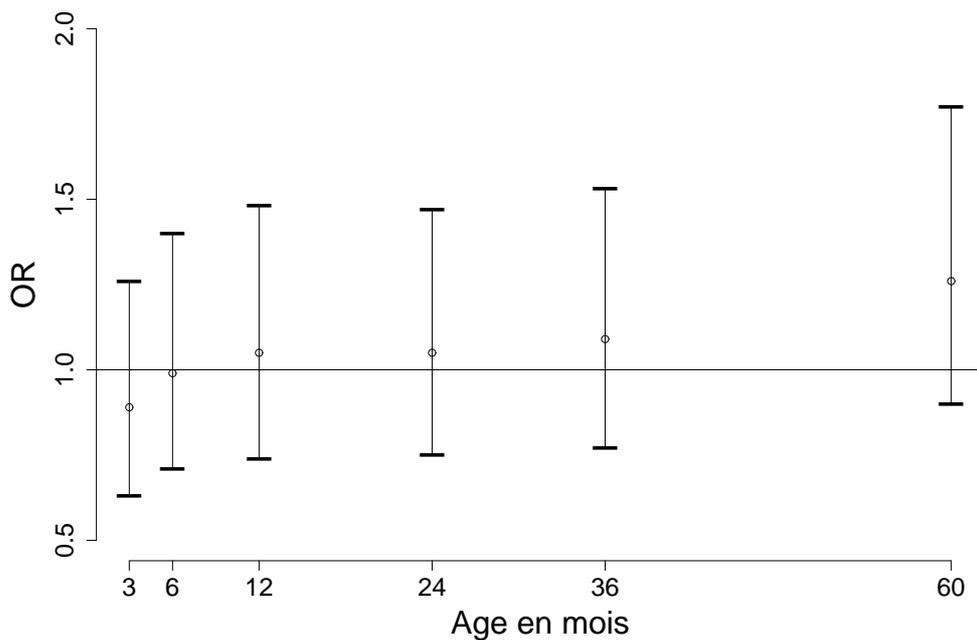


Figure D.3: Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % du surpoids chez les 325 garçons et filles de 8 - 17 ans, pour une augmentation d'un écart-type de vitesse de croissance de la taille à différents âges entre trois mois et cinq ans (ajustement sur le sexe)

D.3 Relations entre IMC ou taille des parents et vitesses de croissance pondérale ou staturale des enfants par sexe

S'agissant des relations entre IMC et taille des parents et croissance de leurs enfants, nous commentons ici brièvement les différences que l'on a pu visualiser entre filles et garçons.

À la Figure D.4, on remarque, à partir de 2 – 3 ans, une relation un peu plus forte entre l'IMC des mères et la croissance pondérale des filles, par comparaison à celle entre les mères et les garçons. Pour les garçons comme pour les filles, on observait une relation très forte entre l'IMC du père et la vitesse de croissance du poids à trois mois.

La taille du père ne semblait pas contribuer significativement à la vitesse de croissance de la taille à trois mois chez leur fils, alors que la contribution chez leur fille était proche de celle observée avec la mère. À partir de 2 – 3 ans, la contribution du père à la vitesse de croissance de la taille semblait prépondérante, chez les filles et les garçons.

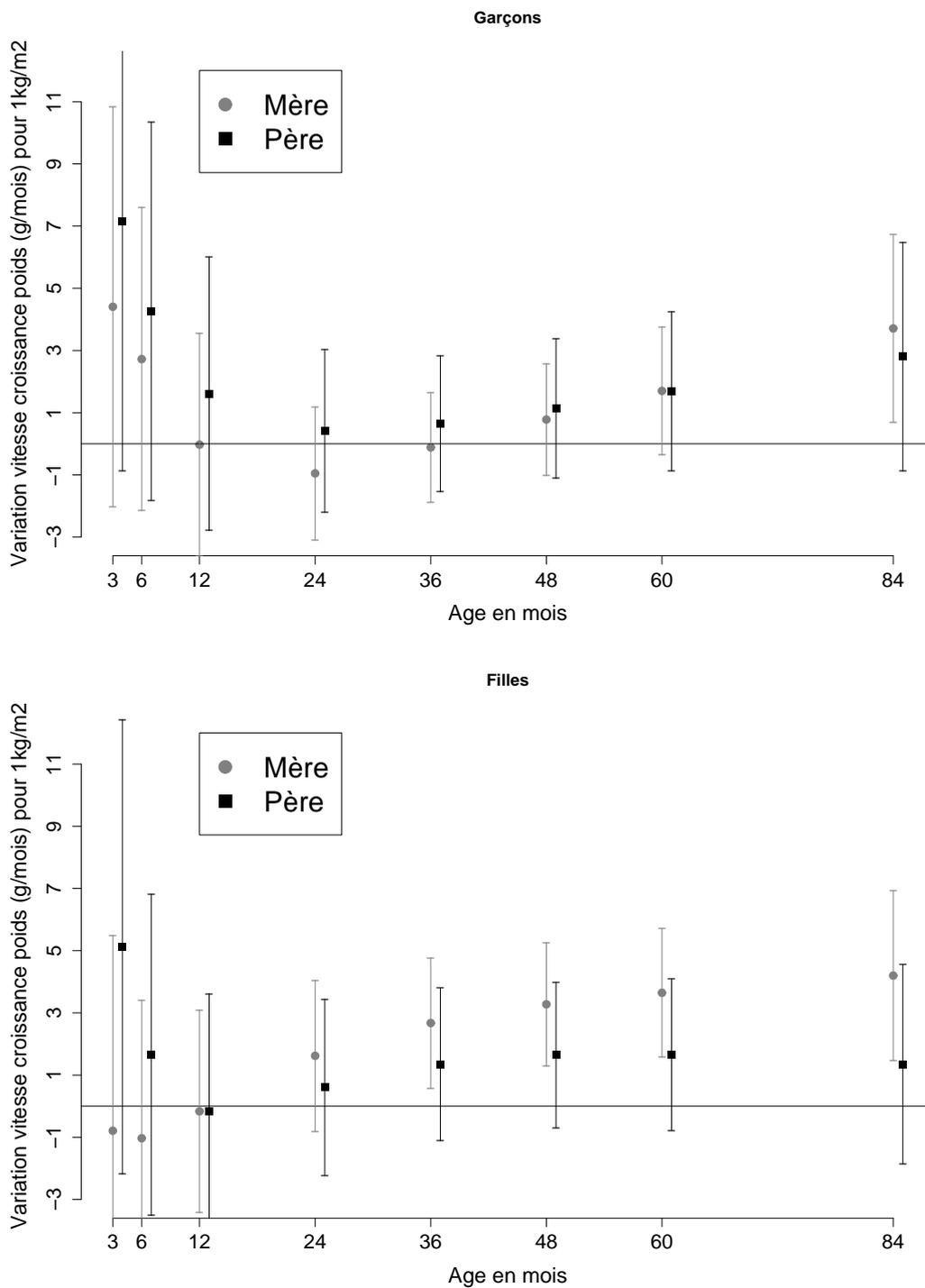


Figure D.4: Relation entre Indice de Masse Corporelle des parents et vitesses de croissance du poids des enfants entre trois mois et sept ans séparément chez les filles et les garçons

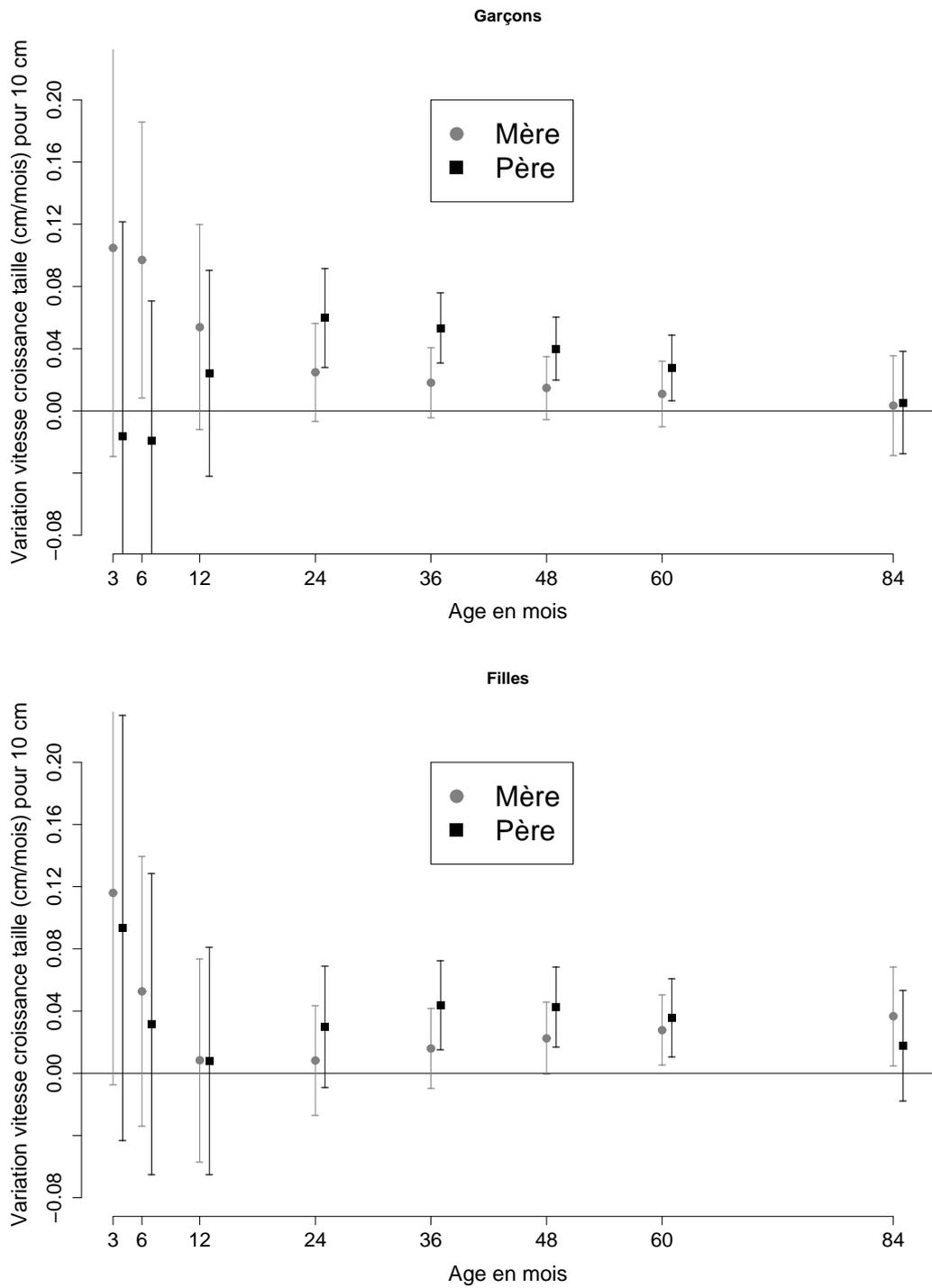


Figure D.5: Relation entre taille des parents et vitesses de croissance de la taille des enfants entre trois mois et sept ans séparément chez les filles et les garçons

Abstract

Background Obesity is considered as a major public health problem, because it is associated with many complications, its prevalence is increasing and it progressively affect and younger subjects. Low birth weight has been consistently associated with increasing risk of cardiovascular diseases, but this association might be due to a rapid postnatal catch-up growth.

Objective To study associations between early height and weight growth velocity and cardiometabolic risk factors in adolescence, and the relationship between parental Body Mass Index (BMI) or height and their offspring's weight or height growth velocity.

Population and methods Five hundred and twelve children aged 8 to 17 years included in the FLVS II study in 1999. Anthropometric, clinical and biological parameters were measured and weight and height measurements during infancy and childhood have been collected. It allowed us to model weight and height growth between birth and twelve years. Using Structural Equation Model multiple relationships between birth, infancy, childhood and adolescent variables were estimated.

Results 1° Prevalence of cardiometabolic risk factors were relatively low in this general population. However, their relationship between abdominal adiposity was very significant, especially in girls. 2° We have shown critical periods during infancy and early childhood associated with adolescent overweight and with increased fat mass : the first six months of life and a period beginning at about three years. 3° A low ponderal index at birth was associated with an higher blood pressure in adolescence, even after an adjustment for adolescent fat mass. In girls, a low weight growth velocity during the first months of life was associated with modification in lipids metabolism consistent with increased insulin resistance. 4° Weight and height growth velocities were associated to parental anthropometric parameters, with different contributions along infancy and childhood ; in particular, three month weight growth was preferentially associated with paternal BMI.

Conclusion These results, in the light of the literature, show the first years of life as an important period for fat mass and cardiometabolic risk development, but some periods of growth are probably more critical. Research should be focalise on genetic, environmental and behavioral determinants of these periods in the perspective of early prevention.

Mots clefs growth, child, parent, adiposity, overweight, cardiometabolic risk, critical periods

Résumé

Contexte L'obésité est une pathologie qui préoccupe beaucoup actuellement, de part les nombreuses complications qui lui sont associées, le nombre de personnes qu'elle concerne et le fait qu'elle touche des populations de plus en plus jeunes. Naître avec un faible poids à la naissance est associé à une susceptibilité accrue aux maladies cardiovasculaires, un rattrapage pondéral postnatal rapide pourrait être responsable de cette association.

Objectif Étudier les relations entre la vitesse de croissance staturale et pondérale précoce et la présence de facteurs de risque cardiométabolique à l'adolescence, ainsi que le rôle de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et de la taille des parents sur la croissance staturo-pondérale de leur enfant.

Population et méthodes Cinq cent douze enfants âgés de 8 – 17 ans à l'entrée dans l'étude FLVS II, en 1999. Des paramètres anthropométriques et clinico-biologiques ont été mesurés et les données longitudinales de poids et de taille ont été relevées à partir des carnets de santé et d'une première phase de l'étude (FLVS I). L'évolution de leur croissance a ainsi pu être modélisée, et les vitesses de croissance estimées. L'utilisation de modèles à équations structurelles a permis l'étude des multiples associations entre les variables de naissance, d'enfance et d'adolescence.

Résultats 1° Les prévalences de facteurs de risque cardiométabolique étaient relativement modestes dans cette population générale. Toutefois, l'association de ces facteurs avec une répartition abdominale des graisses était très significative, en particulier chez les filles. 2° Il semble exister des périodes de susceptibilité durant l'enfance durant lesquelles le risque de surpoids — particulièrement par une augmentation de masse grasse — serait augmenté : les six premiers mois de vie et la période après trois ans. 3° Une faible corpulence à la naissance était associée, chez les garçons, à une augmentation de la pression artérielle à l'adolescence, même après prise en compte de la masse grasse à cet âge. Chez les filles, une faible croissance dans les premiers mois de vie était associée à une modification du métabolisme lipidique en faveur d'une insulino-résistance. 4° Les croissances du poids et de la taille étaient associées aux paramètres anthropométriques des parents, avec des contributions différentes au cours du temps ; en particulier, la croissance pondérale à trois mois était davantage associée à l'IMC paternel.

Conclusion Ces résultats, associés à ceux de la littérature, soulignent l'importance des premières années de vie dans le développement de la masse grasse et du risque cardiométabolique, avec toutefois l'existence de périodes de susceptibilité. La recherche doit maintenant se focaliser sur les déterminants génétiques, environnementaux et comportementaux de ces différentes périodes.

Mots clefs croissance, enfant, parent, adiposité, surpoids, risque cardiométabolique, périodes critiques