

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR - STRASBOURG

Année 2005

N°

Thèse
pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur de STRASBOURG
Discipline : Sciences Médicales
Domaine : Recherche clinique, santé publique
Présentée et soutenue publiquement par

Carine PLATAT

Le 27 mai 2005

Implication de l'activité physique et de l'alimentation dans le syndrome métabolique de l'adolescent

Jury

Auwerx J., Professeur, Université de StrasbourgExamineur
Laville M., Professeur, Université de LyonRapporteur externe
Moreno L.A., Professeur, Université de Zaragoza, EspagneRapporteur externe
Piquard F., Maître de conférence, Université de Strasbourg Rapporteur interne
Simon C., Professeur, Université de Strasbourg Directeur de thèse

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR - STRASBOURG

Année 2005

N°

Thèse
pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur de STRASBOURG
Discipline : Sciences Médicales
Domaine : Recherche clinique, santé publique
Présentée et soutenue publiquement par

Carine PLATAT

Le 27 mai 2005

Implication de l'activité physique et de l'alimentation dans le syndrome métabolique de l'adolescent

Jury

Auwerx J., Professeur, Université de Strasbourg Examineur
Laville M., Professeur, Université de Lyon Rapporteur externe
Moreno L.A., Professeur, Université de Zaragoza, Espagne Rapporteur externe
Piquard F., Maître de conférence, Université de Strasbourg Rapporteur interne
Simon C., Professeur, Université de Strasbourg Directeur de thèse

Remerciements

Monsieur le Professeur J. Auwerx,
Madame le Professeur M. Laville,
Monsieur le Professeur L.A. Moreno,
Monsieur F. Piquard,

Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et pour avoir eu l'obligeance d'examiner ce travail.

Monsieur le Professeur Jean-Louis Schlienger Je vous remercie pour m'avoir accueillie dans votre équipe.

Madame le Professeur Chantal Simon,

Je vous remercie pour m'avoir donné ma chance et m'avoir associée à votre projet ICAPS, pour vos conseils avisés et votre enthousiasme durant ces années, pour m'avoir introduite dans ce monde de la recherche, pour toutes les rencontres très enrichissantes que vous m'avez permises de faire. Je vous exprime ici ma plus profonde gratitude. Je tiens à vous remercier pour vos encouragements et votre soutien.

Mohamed,

Je te remercie pour ton aide statistique et ton amitié.

Anne-Elisabeth et Aline,

Je vous remercie pour votre sympathie et vos conseils dans l'écriture d'articles.

Madame Gabrielle Brandenberger, Fabienne et Michèle,

Je vous remercie pour votre aide dans la mise en œuvre et la réalisation des dosages.

Tous les membres de l'équipe ICAPS, Christine, Déborah, Esther, Fatima, Geoffroy, Lydie, Nivo

Pour votre bonne humeur et votre contribution à la collecte des données.

À mes parents,

Vous avez toujours été présents. Je vous exprime ici ma plus profonde affection.

À PA,

Je te remercie pour ta présence tout au long de ces années, pour ton aide à la conception¹ de cette thèse et pour tout le reste.

À Delphine,

Pour ton soutien et ta fidèle amitié.

Une pensée particulière à Christine, qui n'est pas étrangère au démarrage de cette thèse...

¹Merci à Vincent Zoonekynd (<http://zoonek.free.fr/>) pour avoir mis à disposition des internautes son style de thèse

Publications

Publications internationales

C. Klein-Platat, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Prevalence and sociodemographic determinants of overweight in young French adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2003 ; 19 :153-8.

C. Klein-Platat, M. Oujaa, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Physical activity is inversely related to waist circumference in 12-y-old French adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005 ; 29(1) : 9-14.

C. Klein-Platat, A. Wagner, T. Klumpp, B. Schweitzer, C. Simon. Relations of physical activity with metabolic syndrome and low-grade inflammation in adolescents. *Soumis à publication*.

C. Klein-Platat, J. Draï, M. Oujaa, J.L. Schlienger, C. Simon. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Soumis à publication*.

C. Klein-Platat, A.E. Perrin, M. Oujaa, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Diet and physical activity patterns in adolescents. *En préparation*.

A. Wagner, C. Klein-Platat, D. Arveiler, M.C. Haan, J.L. Schlienger, C. Simon. Parent-child physical activity relationships in 12-year old French students do not depend on family socioeconomic status. *Diabetes Metab* 2004 ; 30 : 359-66.

M. Buchheit, C. Klein-Platat, M. Oujaa, C. Simon. Habitual physical

activity, physical fitness and heart rate variability in adolescents. *Soumis à publication.*

Communications orales et conférences

C. Klein-Platat, C. Simon. Physical activity and nutrition in Children. 10th ICHPER-SD Europe Congress, Antalya (Turquie), Novembre 2004.

C. Klein-Platat, J.L. Schlienger, D. Arveiler, B. Schweitzer, C. Simon. Association favorable de la prise régulière d'un petit-déjeuner avec l'adiposité des adolescents. Congrès SFN, Clermont-Ferrand, Novembre 2003.

C. Klein-Platat, M. Oujaa, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Activité physique, sédentarité, excès de poids et tour de taille chez l'adolescent de 6ème. Congrès AFERO, Nice, Décembre 2002.

C. Klein-Platat, M. Oujaa, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Relations entre habitudes alimentaires et activité physique chez des adolescents et déterminants socio-démographiques. Congrès SFN, Dijon, Novembre 2002.

C. Klein-Platat, D. Arveiler, M.C. Haan, A. Wagner, J.L. Schlienger, C. Simon. Surpoids et obésité chez les collégiens de 6ème du Bas-Rhin : prévalence et déterminants socio-démographiques. Congrès ADELFF, Toulouse, 2002.

Communications affichées

C. Klein-Platat, D. Arveiler, B. Schweitzer, E. Triby, C. Simon. Modulation de la relation entre adipocytokines et insulino-résistance par l'activité physique chez l'adolescent (ICAPS). AFERO, Nancy, Décembre 2004.

C. Klein-Platat, M. Oujaa, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Physical activity, sedentariness, overweight and waist girth in young French adolescents. ECO, Helsinki, Mai 2003.

C. Klein-Platat, C. Simon, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger. Interrelationships of diet and physical activity profiles in French

adolescents and their socio-demographic determinants. IASO, Sao Paulo, Août 2002.

C. Simon, C. Klein-Platat, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger. Overweight and obesity in fifth grade french adolescents : prevalence estimate and social determinants. IASO, Sao Paulo, Août 2002.

Table des matières

Introduction	1
Contexte scientifique et problématique	5
1 Le syndrome métabolique	7
1.1 Syndrome métabolique	8
1.1.1 Description	8
1.1.2 Définitions clinique et épidémiologique	9
1.2 Une prévalence élevée	14
1.2.1 Chez l'adulte	14
1.2.2 Chez l'enfant	15
1.3 Physiopathologie du syndrome métabolique	18
1.3.1 Facteurs clefs du syndrome métabolique	18
1.3.2 Obésité et syndrome métabolique	19
1.3.3 Syndrome métabolique et état pro-inflammatoire	24
1.3.4 L'adipocyte au cœur du syndrome métabolique	27
1.4 Conséquences métaboliques et cardiovasculaires	34
1.4.1 Chez l'adulte	34
1.4.2 Chez l'enfant	35
1.5 Conclusion	36
2 Activité physique, obésité et syndrome métabolique	39
2.1 Définition	39

2.2	Recommandations d'activité physique	40
2.2.1	Chez l'adulte	40
2.2.2	Chez l'enfant	41
2.3	Niveau d'activité physique de l'enfant et de l'adolescent	43
2.3.1	Situation actuelle	43
2.3.2	Evolution au cours des dernières décennies	45
2.4	L'activité physique : un facteur déterminant de l'état de santé	46
2.4.1	Activité physique et état métabolique	48
2.5	Conclusion	54
3	Lipides, obésité et syndrome métabolique	57
3.1	Apports en lipides et obésité	57
3.1.1	Arguments épidémiologiques et expérimentaux	57
3.1.2	Des processus de régulation déjoués	61
3.2	Composition en acides gras, obésité et syndrome métabolique .	65
3.2.1	Les arguments épidémiologiques	66
3.2.2	Les mécanismes impliqués	70
3.3	Rôle spécifique des AGPI n-6 et n-3	72
3.3.1	Compétition entre deux familles d'acides gras essentiels	72
3.3.2	Effets spécifiques des acides gras n-6 et n-3	72
3.3.3	Signification du rapport n-6/n-3	77
3.3.4	Les mécanismes impliqués	78
3.4	Conclusion	83
	Méthodologie	85
4	Populations et protocoles d'étude	87
4.1	Caractéristiques des populations étudiées	87
4.1.1	Première population d'étude (P1)	87
4.1.2	Seconde population d'étude (P2)	88
4.2	Protocoles	89
4.3	Contribution personnelle	90

5	Évaluation de l'activité physique	93
5.1	Questionnaire	93
5.2	Évaluation de l'activité physique par accélérométrie	95
5.2.1	Matériel	95
5.2.2	Protocole	97
5.2.3	Exploitation des données	97
5.3	Limites des méthodes de mesure utilisées	98
6	Évaluation des habitudes alimentaires	101
6.1	Questionnaire	101
6.1.1	P1	101
6.1.2	P2	101
6.1.3	Limites du questionnaire de fréquence alimentaire . . .	102
6.2	Détermination de la composition plasmatique en acides gras .	102
6.2.1	Validité et intérêt de la technique	102
6.2.2	Protocole	103
7	Données anthropométriques et cliniques	105
7.1	Données anthropométriques	105
7.1.1	Données recueillies	105
7.1.2	Définition du surpoids et de l'obésité	106
7.1.3	Tour de taille	108
7.2	Données cliniques	108
7.2.1	Pression artérielle	108
7.2.2	Variabilité cardiaque	108
8	Données biologiques	111
9	Données biologiques et syndrome métabolique	113
9.1	Bilan glucolipidique	113
9.1.1	Glycémie	113
9.1.2	Bilan lipidique	113
9.1.3	Insuline	114
9.2	Présence du syndrome métabolique	114

9.3	Hormones, adipokines et protéines inflammatoires	115
9.3.1	FSH	115
9.3.2	Leptine	115
9.3.3	CRP	116
9.3.4	IL6, adiponectine et $\text{TNF}\alpha$ récepteur	116
10	Analyses statistiques	117
10.1	Techniques standards	117
10.2	Analyse des Correspondances Multiples (ACM)	117
	Résultats	119
11	État des lieux	121
12	Activité physique, obésité et syndrome métabolique	161
13	Alimentation, obésité et syndrome métabolique	213
	Synthèse et perspectives	239
14	Principaux résultats	245
14.1	Syndrome métabolique et état inflammatoire	245
14.2	Un mode de vie sédentaire	246
14.3	Activité physique, alimentation et syndrome métabolique . . .	246
15	Activité physique et alimentation : une étroite relation	249
15.1	Une approche globale de l'alimentation	249
15.2	Typologies de comportements identifiées	250
15.3	Origine des typologies d'habitudes de vie : les hypothèses . . .	251
15.3.1	Modèle de la « niche écologique »	251
15.3.2	Activité physique, appétit et choix alimentaires	252
15.4	Typologies et état de santé	253

16 Un rôle pour le muscle ?	257
16.1 Adiposité et état pro-inflammatoire	257
16.2 Influence de l'activité physique	258
16.3 Un rôle propre du muscle ?	259
16.4 Des cibles biologiques communes	260
16.5 Interactions activité physique-alimentation ?	261
17 Conclusion	263
Résumé	265
Annexe	275
Bibliographie	283
Index	311

Liste des illustrations

1.1	Définition du syndrome métabolique, selon l'OMS	10
1.2	Définition du syndrome métabolique, selon l'EGIR	11
1.3	Définition du syndrome métabolique, selon le NCEP	12
1.4	Prévalence du syndrome métabolique en Europe	15
1.5	Principales sécrétions adipocytaires	27
1.6	Physiopathologie du syndrome métabolique	37
2.1	Activité physique et état de santé : courbe dose-réponse	41
2.2	Evolution du niveau d'activité physique	46
2.3	Activité physique et état de santé : relations hypothétiques . .	47
3.1	Apport en graisses, densité énergétique et apport alimentaire .	62
3.2	Apport en graisses, sédentarité et balance énergétique	65
3.3	Composition en acides gras et obésité	66
3.4	Composition en acides gras et insuline	68
3.5	Conversion des acides linoléique et linolénique	73
7.1	Courbes de surpoids : comparaison de différentes références . .	107
11.1	Cadre de vie et typologies	126
14.1	Synthèse des résultats	248
15.1	Typologies et syndrome métabolique	254

Liste des tableaux

1.1	Anomalies associées au syndrome métabolique	9
1.2	Prévalence du surpoids en Europe	17
1.2	Prévalence du surpoids en Europe (Suite)	18
3.1	Apports nutritionnels en Europe	59
3.2	Apports nutritionnels en Europe (Suite)	60

Introduction

Depuis plus de 50 ans, nos sociétés sont confrontées à une augmentation importante des maladies chroniques². Les maladies cardiovasculaires, plus spécialement, représentent aujourd’hui l’une des principales causes de mortalité. Cela résulte en partie d’une augmentation importante de la prévalence de différents facteurs de risque associés à ces maladies (obésité, insulino-résistance, dyslipidémie, hypertension artérielle...), chez l’adulte comme chez l’adolescent. [82, 240, 186, 8, 149] Par ailleurs, une tendance au regroupement chez un même individu de plusieurs de ces facteurs a été observée, ce qui a donné naissance au concept de *syndrome métabolique*, caractérisé par un risque cardiovasculaire élevé. [240, 8, 186, 238, 144]

Les gènes « *nous programment aujourd’hui plus ou moins de la même façon qu’ils avaient programmé l’homme pendant plus de 40 000 ans. Sur le plan génétique, nous sommes quasiment les mêmes que dans le passé.* » (d’après Eaton et al., 1988) [167] Même si les gènes jouent un rôle dans le développement de ces pathologies, une modification du patrimoine génétique ne peut être responsable de l’évolution récente des maladies chroniques et notamment des maladies cardiovasculaires, d’où la nécessité d’explorer d’autres pistes.

L’un des points sur lequel nous différons notablement de l’Homo sapiens sapiens est notre mode de vie, qui a en effet considérablement changé. À l’ère paléolithique, l’activité physique était omniprésente dans le quotidien de

²Maladies très progressives, parmi lesquelles les maladies cardiovasculaires, l’obésité, le diabète de type 2, l’ostéoporose et certains cancers.

l'Homo sapiens sapiens, alors chasseur-cueilleur, du fait même de son mode d'alimentation et de sa vie de nomade. Celui-ci se nourrissait principalement de fruits, de légumes et de la viande des animaux chassés. Son régime alimentaire ne contenait ni céréales, ni produits laitiers, et aucun produit élaboré. Sa principale source protéique était alors animale et les glucides provenaient surtout des fruits et légumes. De façon générale, l'alimentation était riche en fibres, en potassium, en micronutriments et au contraire pauvre en sodium. Elle était également plus riche en acides gras que la nôtre. D'un autre côté, le développement agricole, l'ère industrielle et la mécanisation ont conduit à une augmentation des activités sédentaires dans les loisirs et au quotidien, au détriment de l'activité physique, et ont transformé nos habitudes alimentaires (plus de produits raffinés et prêts à l'emploi, moins de fruits et légumes, par exemple).

Selon les propos de Eaton, cités plus haut, notre génome serait en quelque sorte « programmé » pour un style de vie actif et pour des apports nutritionnels semblables à ceux de l'Homo sapiens sapiens. C'est un environnement défini par de telles caractéristiques nutritionnelles et d'activité physique, qui fournirait toutes les conditions nécessaires à un fonctionnement adapté de l'organisme et à son maintien en bonne santé. [31, 32, 80] Un environnement différent serait au contraire susceptible d'engendrer des dysfonctionnements de notre organisme, qui pourraient se traduire par l'apparition de facteurs de risque tels que l'obésité et le syndrome métabolique. Il est intéressant de remarquer que l'obésité, plus particulièrement, est la conséquence d'un déséquilibre de la balance énergétique, autrement dit par une inadéquation entre les apports et les dépenses énergétiques, ce qui nous replace dans cette logique de mal adaptation.

Si la génétique est impliquée dans la genèse de l'obésité et du syndrome métabolique, par la définition d'une susceptibilité individuelle, l'environnement et les comportements qu'il favorise ont probablement un rôle important, au premier rang desquels l'activité physique et l'alimentation. De façon récurrente à travers les époques et dans diverses cultures, l'activité physique et l'alimentation ont été perçues comme conditions indispensables à une bonne santé de l'organisme. [167] De tous temps, dans la Chine antique, en Inde ou

en Afrique, une alimentation convenable et l'activité physique ont été considérées comme principes essentiels de la vie quotidienne. Ils font même partie intégrante de certains rituels religieux et sont au cœur de différents courants de pensées philosophiques. Dans la Grèce Antique, le fait qu'une quantité suffisante d'activité physique soit nécessaire à une vie saine date du 5^e siècle avant JC. Hippocrate, précurseur dans le domaine de la médecine préventive, écrivait déjà que « *Manger seul ne gardera pas un homme en bonne santé; il doit également faire de l'exercice. L'alimentation et l'exercice, bien que possédant des qualités opposées, travaillent ensemble à une bonne santé. La nature de l'exercice est de consommer les substrats fournis par la nourriture et de la boisson pour créer de bons déficits.* » [167] et suggérait une synergie des effets de l'activité physique et de l'alimentation sur l'état de santé. Ces principes d'hygiène de vie ont conservé par la suite leur place centrale, durant la Renaissance, qui vit naître les premiers ouvrages consacrés à l'exercice physique, et jusqu'au 18^e siècle en Europe. Plus tard, une pratique de l'activité physique et une alimentation saine ont fait l'objet de nombreuses études afin de les associer à l'état de santé. De là, toute une catégorie de maladies a été spécifiquement associée aux comportements sédentaires. Aujourd'hui, activité physique et alimentation sont toujours considérées comme facteurs de santé. Elles restent au cœur des débats et ont fait l'objet de nombreuses campagnes publicitaires, d'efficacité variable, soulignant leur bénéfice en terme de santé. En outre, l'amélioration des consommations alimentaires, ainsi que l'augmentation du niveau d'activité physique, ont été placées parmi les objectifs à atteindre en terme de santé dans le cadre du PNNS (Plan National Nutrition Santé), en France.

L'obésité a augmenté de manière importante en quelques décennies dans tous les pays du monde. Cette évolution qui est responsable de l'augmentation des maladies métaboliques et du risque cardiovasculaire dans ces populations, est particulièrement préoccupante chez les adolescents. La mise en place d'une prévention précoce apparaît indispensable. Une telle prévention, pour être efficace, nécessite de mieux connaître les conditions dans lesquelles s'installent le surpoids, l'obésité et le syndrome métabolique chez les adolescents. C'est l'objet de notre travail. Plus particulièrement, notre objectif a été de mieux

comprendre comment l'activité physique et l'alimentation sont impliquées dans la genèse de l'obésité et du syndrome métabolique chez l'adolescent.

Alors que la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique a atteint un niveau élevé dans d'autres pays européens et aux États-Unis, et que par ailleurs les activités sédentaires occupent une place importante dans les loisirs et dans le quotidien des adolescents, nous avons, **dans un premier temps**, voulu déterminer si une telle situation se retrouvait chez les adolescents du Bas-Rhin, département caractérisé par une incidence des maladies cardiovasculaires supérieure à la moyenne nationale. Nous avons également recherché l'existence d'interrelations entre l'activité physique et l'alimentation. **Dans un second temps**, nous avons étudié les relations de l'activité physique avec le tour de taille, les composantes classiques du syndrome métabolique, l'état pro-inflammatoire et la variabilité cardiaque, qui est considérée comme un marqueur précoce de la mortalité cardiovasculaire chez l'adulte. Nous nous sommes interrogés plus en détail sur l'implication éventuelle des sécrétions adipocytaires dans les effets de l'activité physique. Puis, **dans un troisième temps**, nous nous sommes intéressés aux relations de certaines caractéristiques qualitatives de l'alimentation, évaluée grâce à la détermination de la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques, avec le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire.

PARTIE I

CONTEXTE SCIENTIFIQUE
ET PROBLÉMATIQUE

Le syndrome métabolique

L'obésité a augmenté de manière importante au cours de ces dernières décennies chez l'adulte et l'adolescent. Parallèlement à cette évolution, le diabète et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, comme l'hypertension artérielle ou les dyslipidémies, sont de plus en plus fréquents et sont une réelle préoccupation de santé publique, touchant même de plus en plus souvent les adolescents. [1, 94] Dans une étude européenne récente, [18] le diabète concernait 8,5 % des hommes et 6,3 % des femmes âgés de 40 à 65 ans en Grande-Bretagne au début des années 1990, 5,4 % des hommes et 4,3 % des femmes de 35 à 64 ans en 1995 en Espagne et 4,4 % des hommes et 2,5 % des femmes en France en 1994. En Europe, 20 % des hommes et 6 % des femmes de moins de 40 ans, présenteraient une pression artérielle élevée, 25 % des hommes et 8 % des femmes des taux de triglycérides élevés associés à un taux de HDL-cholestérol bas. Ces données expliquent en grande partie qu'en dépit des progrès thérapeutiques réalisés, les maladies cardiovasculaires restent l'une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés. Elles ont été responsables de 46,8 % des décès en 2000 et un chiffre similaire est attendu pour 2020. [3]

Des associations entre l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et plusieurs anomalies lipidiques ont été identifiées il y a plus de 50 ans. Dans les années 1950, Vague, le premier, rattachait ces anomalies à la localisation abdominale de l'obésité. Ces associations ont ensuite été confirmées par de nombreuses études épidémiologiques. [225] L'insulino-résistance

a été associée à la plupart des anomalies métaboliques [189], conduisant à proposer le concept de *syndrome d'insulino-résistance*. Plus tard, l'obésité, et plus particulièrement l'obésité abdominale, a été introduite dans la définition de ce syndrome, qui a alors été dénommé *syndrome métabolique* ou *plurimétabolique*. Ce syndrome pourrait jouer un rôle important, en tant que maillon entre l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

1.1 Le syndrome métabolique, une constellation d'anomalies métaboliques et cardiovasculaires

1.1.1 Description

Le concept de syndrome métabolique a été proposé par Reaven¹ [190] dans les années 1980, afin de décrire le regroupement de différentes anomalies métaboliques et cardiovasculaires chez un même individu. Un rôle central a, dès cette époque, été attribué à l'insulino-résistance. L'obésité abdominale ainsi que des anomalies métaboliques telles qu'une hyperinsulinémie ou une intolérance au glucose, une dyslipidémie ou encore une hypertension artérielle sont habituellement retrouvées dans ce syndrome. D'autres anomalies métaboliques et cliniques ont depuis été trouvées associées au syndrome métabolique, comme une stéatose hépatique, une microalbuminurie, un état pro-thrombotique ou encore un état pro-inflammatoire. [65] (Tab. 1.1)

Il est maintenant bien établi que ce regroupement de différentes anomalies métaboliques et cliniques se caractérise par un risque plus important de développer un diabète de type 2 et par un risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires accrus, [57] qui en font une préoccupation importante de santé publique. Le syndrome métabolique a récemment été reconnu par les experts américains comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant, à côté du

¹

G. Reaven, professeur de médecine à l'université de Stanford (Californie). Endocrinologue de renom, il a reçu de nombreuses distinctions scientifiques et a occupé le poste de directeur du département d'endocrinologie et métabolisme de l'université de Stanford.

LDL-cholestérol et des facteurs de risque cardiovasculaire classiques. [82]

TAB. 1.1: *Anomalies métaboliques et cliniques associées au syndrome métabolique*

Anomalies principales – Résistance à l'insuline, intolérance au glucose et hyperinsulinémie – Dyslipidémie – Hypertension – Obésité abdominale
Anomalies apparentées – Stéatose hépatique – Hyperuricémie – Microalbuminurie – État pro-thrombotique (augmentation du PAI-1 plasmatique) – État pro-inflammatoire (augmentation du fibrinogène et de la CRP plasmatiques) – Stress oxydatif

1.1.2 Définitions clinique et épidémiologique

Chez l'adulte

Trois définitions sont disponibles chez l'adulte, qui ne regroupent pas toutes les mêmes éléments.

L'OMS a proposé en 1998 une première définition du syndrome métabolique chez l'adulte avec pour objectif de mieux connaître sa prévalence et ses conséquences par le biais d'études épidémiologiques. Cette définition, qui met en exergue l'insulino-résistance, exige l'existence d'une glycémie à jeun élevée ou d'une intolérance au glucose ou d'un diabète de type 2, associée à

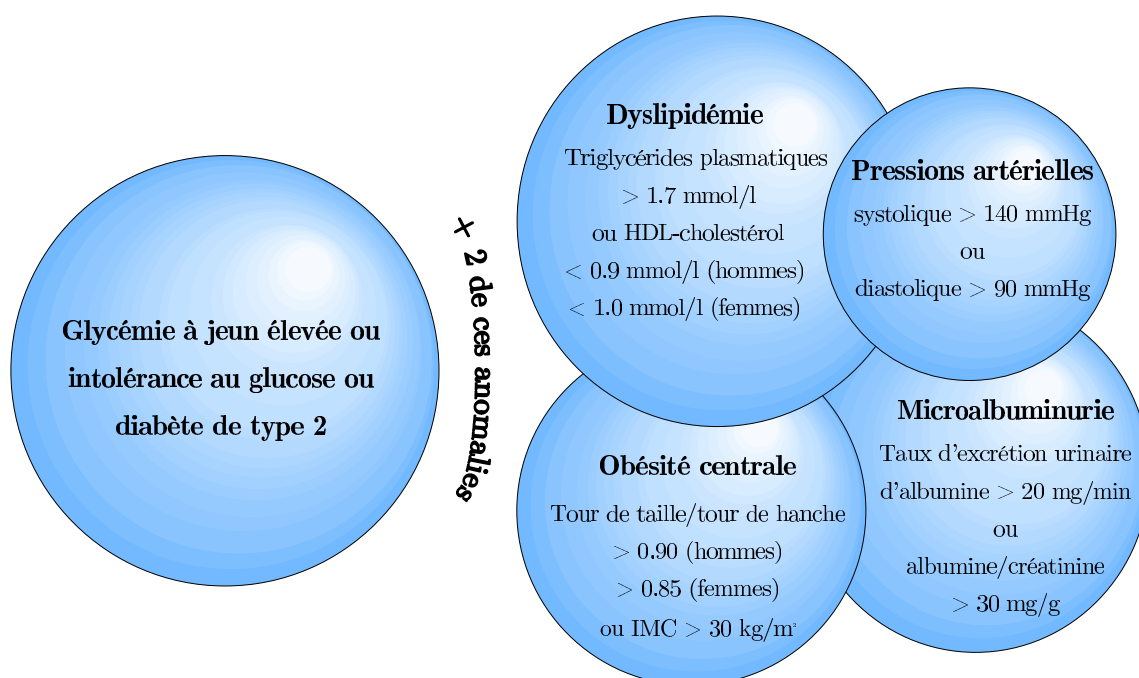


FIG. 1.1 – Définition du syndrome métabolique, selon l'OMS [265]

deux ou plus des critères suivants :

- rapport tour de taille sur tour de hanche (RTH) ou un indice de masse corporelle (IMC) élevés,
- triglycérides plasmatiques élevés ou HDL-cholestérol bas,
- pression artérielle élevée,
- microalbuminurie. [30, 265] (Fig. 1.1)

L'EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance)² a ensuite proposé une définition, uniquement applicable aux sujets non diabétiques. L'objectif de cette nouvelle version était de mieux comprendre les relations existant entre la résistance à l'insuline et les différentes composantes du syndrome métabolique. Le syndrome d'insulino-résistance est défini par ce groupe comme l'association d'une hyperinsulinémie à jeun à deux ou plus

²L'EGIR, est un groupe fondé il y a 10 ans, dont les membres sont issus de domaines d'activités variés (épidémiologie, endocrinologie, recherche fondamentale, santé publique) et dont l'axe de travail est la résistance à l'insuline. L'EGIR est à l'origine du projet RISC (Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease) qui a démarré en 2002.

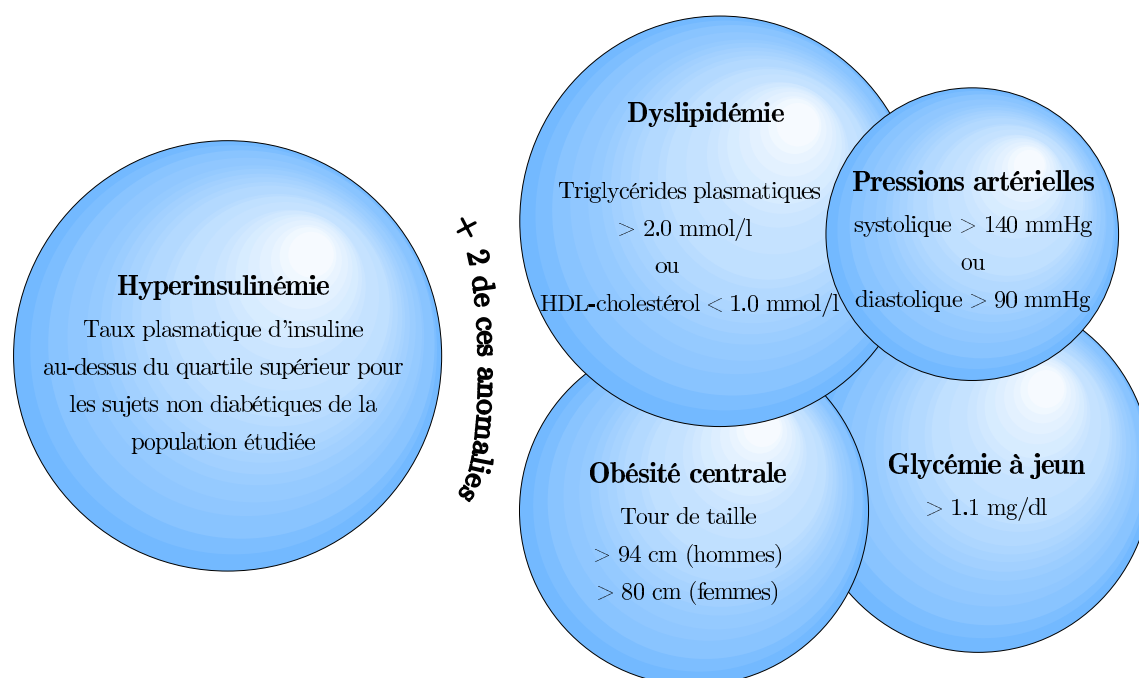


FIG. 1.2 – Définition du syndrome métabolique, selon l'EGIR [17]

des facteurs suivants :

- glycémie à jeun élevée,
- pression artérielle élevée,
- dyslipidémie,
- obésité abdominale. [18,17] (Fig. 1.2)

Récemment, en 2001, en raison du risque cardiovasculaire associé au syndrome métabolique, le National Cholesterol Education Program (NCEP)³ a proposé une définition plus pragmatique et plus facile à utiliser en clinique. Comme dans le cas de l'OMS, cette définition prend en compte l'association d'une pression artérielle élevée, d'une hypertriglycémie, d'un HDL-cholestérol bas, d'une obésité abdominale et d'une glycémie élevée. [82] (Fig. 1.3) Mais il existe des différences. Contrairement à la définition de l'OMS, l'existence d'une hyperglycémie à jeun ou d'une intolérance au glucose n'est plus un pré-requis. Il suffit d'avoir trois au moins des paramètres pris en

³Le NCEP a été créé en 1985 avec pour objectif de réduire les maladies coronariennes aux États-Unis, par une baisse du taux de cholestérol.

Trois de ces anomalies

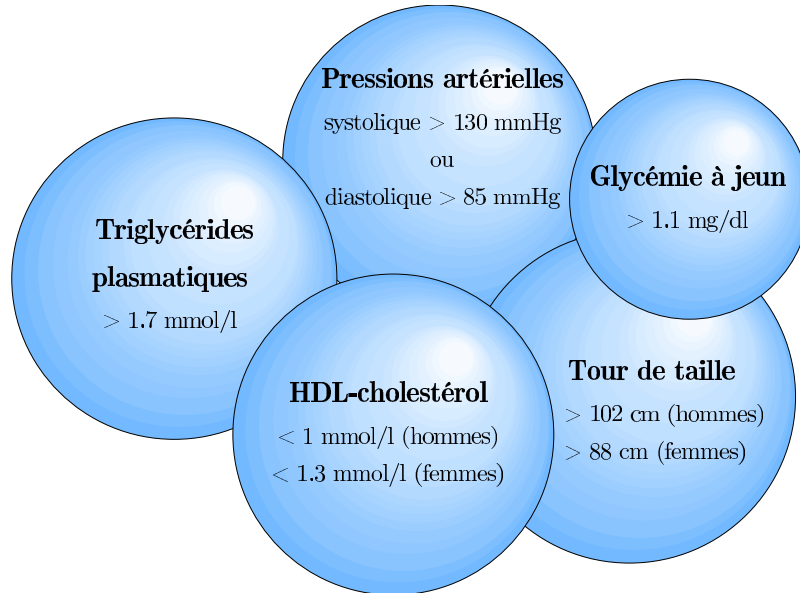


FIG. 1.3 – Définition du syndrome métabolique, selon la NCEP [82]

compte dans la définition. L'accent est mis sur l'obésité abdominale plutôt que sur l'obésité globale. Les seuils de pression artérielle, de HDL-cholestérol et de triglycérides sont plus sévères que dans la définition de l'OMS et les triglycérides et le HDL-cholestérol représentent deux paramètres distincts. Enfin, la microalbuminurie n'est plus considérée par le NCEP.

En France, aucune définition n'a pour l'heure été proposée.

La diversité des définitions explique la difficulté qu'il y a à comparer les résultats des différentes études concernant le syndrome métabolique.

Chez l'enfant

L'existence d'un regroupement d'anomalies métaboliques pouvant représenter une forme débutante du syndrome métabolique a également été identifiée chez les enfants et les adolescents dans différentes études. [186,238,240,8,26,65,59] Les premières études ont utilisé leurs propres critères, le plus souvent basés sur la distribution (quartile le plus élevé) de différents paramètres tels que la résistance à l'insuline ou l'hyperinsulinémie, une hyperglycémie

à jeun, une pression artérielle élevée, une dyslipidémie et une obésité globale ou abdominale. Les définitions disponibles chez l'enfant et l'adolescent sont de ce fait extrêmement diverses, à la fois par les paramètres pris en compte et les seuils retenus. Eu égard aux conséquences potentielles de ce syndrome chez l'enfant et la nécessité de mieux connaître ses déterminants et ses conséquences, l'intérêt d'une définition unique permettant la comparaison des différentes études est évidente. Récemment, Cruz et Goran [57] ont proposé une définition qui intègre les mêmes paramètres que la définition NCEP chez l'adulte (glycémie à jeun, pression artérielle, triglycérides plasmatiques, HDL-cholestérol et tour de taille). Ces auteurs proposent d'utiliser des seuils prenant en compte la distribution de ces paramètres dans la population d'enfants de même âge et de même sexe. Ils proposent d'utiliser le 90^{ème} percentile de ces courbes (respectivement 10^{ème} percentile pour le HDL-cholestérol). Les auteurs laissent ouverte la discussion quant au choix des courbes de référence (les mêmes pour tous les pays ou celles du pays d'origine). L'utilisation des courbes américaines établies dans la troisième étude National Health and Nutrition Examination⁴ (NHANES III) permet de retenir le diagnostic de syndrome métabolique, pour des enfants de 12 ans par exemple, en présence de trois des critères suivants :

- Glycémie à jeun > 100 mg/dl,
- Pression artérielle diastolique > 77 mm Hg pour les garçons, > 76 mm Hg pour les filles,
- Triglycérides plasmatiques > 135 mg/dl pour les garçons, > 170 mg/dl pour les filles,
- HDL-cholestérol < 35 mg/dl pour les garçons, < 36 mg/dl pour les filles,
- Tour de taille > 84,5 cm pour les garçons, > 81,9 cm pour les filles.

Il faut toutefois rappeler qu'aucun consensus international ou européen n'a été établi jusqu'à présent pour la définition du syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent.

⁴L'étude National Health and Nutrition Examination III a débuté en 1988. Plus de 30 000 personnes de tous âges ont initialement été incluses, l'objectif étant de collecter des données relatives à l'état de santé, représentatives sur le plan national. Divers aspects ont été abordés, dont l'obésité, le diabète et les apports nutritionnels.

1.2 Une prévalence élevée

1.2.1 Chez l'adulte

Selon les critères retenus par l'OMS, la prévalence du syndrome métabolique dans la population américaine âgée de 40 à 74 ans, déterminée d'après les données de NHANES III, s'élève à 41,3 % chez les hommes et 32,7 % chez les femmes. [89] En Europe, les données issues de huit études européennes, menées entre 1981 et 1997, chez des sujets non-diabétiques âgés de 40 à 55 ans, indiquent que le syndrome métabolique, défini selon les critères de l'EGIR, concerne en moyenne 9 % des hommes et 7 % des femmes. [18] L'étude DESIR, menée chez des sujets français âgés de 30 à 65 ans, en 1996, a montré une prévalence du syndrome métabolique, défini selon les critères NCEP, de 17 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes, soit 2,5 fois moins et 3 fois moins qu'aux États-Unis, pour les hommes et les femmes respectivement. Au sein de l'Europe, il existe cependant une grande disparité de la prévalence du syndrome métabolique, l'Angleterre, l'Irlande et la Suède présentant les valeurs les plus élevées. [44] (Fig. 1.4)

La comparaison des niveaux de prévalence selon le pays et la date dans les différentes études est rendue difficile par la diversité des définitions utilisées. Les écarts peuvent être importants selon la définition retenue. La définition de l'OMS aboutit globalement à des valeurs plus élevées. Ainsi, dans l'étude française DESIR, menée dans une population de sujets âgés de 30 à 64 ans, la prévalence s'élève en 1996 à 10 % chez les hommes et 7 % chez les femmes selon la définition du NCEP, à 16,4 % chez les hommes et 10,0 % chez les femmes selon la définition de l'EGIR et enfin à 23,5 % chez les hommes et 9,6 % chez les femmes selon l'OMS. [18] Quelle que soit la définition utilisée pour l'évaluation de la prévalence du syndrome métabolique, les chiffres obtenus soulignent la prévalence élevée du syndrome métabolique chez l'adulte dans tous les pays industrialisés mais également dans les pays « en voie de développement » .

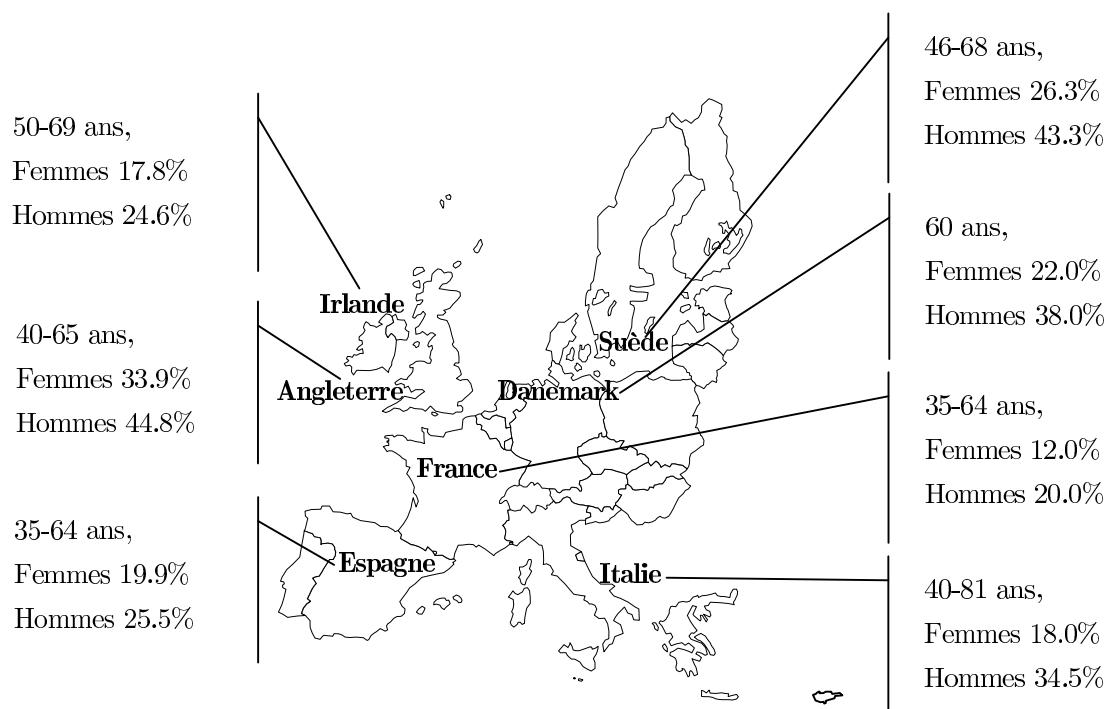


FIG. 1.4 – *Prévalence du syndrome métabolique en Europe selon les critères de l'OMS. [44]*

1.2.2 Chez l'enfant

L'absence de définition claire et l'extrême diversité des critères retenus pour définir un syndrome métabolique chez l'enfant rend encore plus difficile que chez l'adulte toute comparaison des valeurs observées.

La proportion de sujets concernés en population générale par un syndrome métabolique varie de 7,2 % à 15,2 % selon les études. [238,240,8,26] Elle peut atteindre une valeur de 38,7 % chez les sujets modérément obèses voire de 49,7 % chez les sujets sévèrement obèses. [259,58] Dans une étude américaine récente, le syndrome métabolique a été défini par la présence d'au moins 3 anomalies parmi les suivantes : tour de taille supérieur au 90^{ème} percentile des courbes américaines, glycémie à jeun supérieure à 110 mg/dl, triglycérides plasmatiques supérieurs à 110 mg/dl, HDL-cholestérol inférieur à 40 mg/dl, pression artérielle supérieure au 90^{ème} percentile des courbes américaines. La prévalence du syndrome métabolique s'élève alors à 4,2 % chez les adolescents de poids normal âgés de 12 à 19 ans et à 28,7 % chez ceux en surpoids. [53]

Quelle que soit la définition utilisée, ces résultats indiquent qu'une proportion élevée d'enfants et d'adolescents présente déjà une conjonction d'anomalies métaboliques, leur conférant un risque cardiovasculaire élevé. Ces chiffres sont très probablement à rattacher, en partie au moins, à l'augmentation récente, chez l'enfant encore plus que chez l'adulte, de l'obésité.

Aux États-Unis, l'étude NHANES III, menée entre 1988 et 1994, indique que 29,1 % des garçons et 31,2 % des filles âgés de 12 à 14 ans présentent un surpoids selon les références internationales. [87] En Europe, alors que l'obésité concernait 4 % des sujets de 6 à 14 ans en 1963, la proportion atteignait 11 % en 1994. [128] Ainsi plus de 14 millions d'enfants sont probablement en surpoids en Europe et parmi eux 3 millions obèses.

Une très grande disparité existe cependant. Le gradient nord-sud, observé pour le risque cardiovasculaire et en partie pour l'obésité chez l'adulte, n'est plus retrouvé pour l'obésité chez l'enfant.

- Si la prévalence est de 10 à 20 % dans les pays du nord de l'Europe, il existe toutefois une certaine diversité. La Grande-Bretagne présente des niveaux particulièrement élevés puisque une étude menée en 1999, chez des enfants de 11 ans, indique une prévalence du surpoids, selon les courbes de référence nationales, de 32 % chez les filles et de 27 % chez les garçons. [204] Au Danemark, en revanche, en 1997-1998, « seuls » 18,2 % des filles et 10,4 % des garçons de 13 ans présentaient un surpoids. [126]
- Dans le sud de l'Europe, les taux d'obésité atteignent 20 à 35 %. [111, 126, 120, 196, 135] En Grèce, 18,9 % des filles et 28,7 % des garçons de 13 ans présentaient un surpoids selon le 85^e percentile des courbes de référence internationales, en 1997-1998. [126] (Tab. 1.2) De même en Espagne, la prévalence de l'obésité est particulièrement élevée : dans la région d'Aragon par exemple, elle est ainsi passée de 25 % chez les filles et 21 % chez les garçons de 6 à 7 ans en 1985 à 36 % des filles et 34 % des garçons 10 ans plus tard, selon les références internationales. [157]
- En France, des taux de 13,6 % chez les filles et de 11,4 % chez les garçons de 13 ans ont été rapportés en 1995, selon les références internationales. [126] Dans une étude menée en 2000, le surpoids touchait même 18.1%

des enfants âgés de 7 à 9 ans, soit 6 fois plus qu'en 1970. [198]

TAB. 1.2: *Prévalence du surpoids en Europe*

Pays	Période	Définition du surpoids	Âge	Prévalence du surpoids	Référence
Belgique					
	1997-1998	85 ^e percentile des courbes de référence établies à partir des 15 populations d'étude	13 et 15 ans	13 ans : Filles, 13.0% Garçons, 11.1% 15 ans : Filles, 15.4% Garçons, 13.1%	Lissau I. et al., 2004
Danemark					
	1997-1998	85 ^e percentile des courbes de référence établies à partir des 15 populations d'étude	13 et 15 ans	13 ans : Filles, 12.2% Garçons, 9.8% 15 ans : Filles, 18.2% Garçons, 10.4%	Lissau I. et al., 2004
Finlande					
	1997-1998	85 ^e percentile des courbes de référence établies à partir des 15 populations d'étude	13 et 15 ans	13 ans : Filles, 22.6% Garçons, 19.4% 15 ans : Filles, 14.5% Garçons, 15.6%	Lissau I. et al., 2004
Allemagne					
	1997-1998	85 ^e percentile des courbes de référence établies à partir des 15 populations d'étude	13 et 15 ans	13 ans : Filles, 12.3% Garçons, 13.7% 15 ans : Filles, 14.8% Garçons, 14.2%	Lissau I. et al., 2004
	1995	90 ^e percentile des courbes de référence françaises	7-11 ans	Filles, 20.7% Garçons, 16.3%	Kromeyer-Hauschild K. et al., 1999
France					
	1995	85 ^e percentile des courbes de référence établies à partir des 15 populations d'étude	13 et 15 ans	13 ans : Filles, 13.6% Garçons, 11.4% 15 ans : Filles, 12.8% Garçons, 9.8%	Lissau I. et al., 2004
Suite à la page suivante					

TAB. 1.2: *Prévalence du surpoids en Europe (Suite)*

Pays	Période	Définition du surpoids	Âge	Prévalence du surpoids	Référence
Grande-Bretagne					
	1996	85 ^e percentile des courbes de référence britanniques	5 ans	Filles, 19.3% Garçons, 18.2%	Reilly J.J. et al., 1999
	1996	85 ^e percentile des courbes de référence britanniques	6 et 15 ans	6 ans : 22% 15 ans : 31%	Reilly J.J. et al., 1999
	1999	85 ^e percentile des courbes de référence britanniques	11 ans	Filles, 32% Garçons, 27%	Rudolf M.C. et al., 2001
	1997	85 ^e percentile des courbes de référence internationales	4-18 ans	Filles, 19.2% Garçons, 24%	Jebb S.A. et al., 2004
	1999	85 ^e percentile des courbes de référence internationales	2-20 ans	23%	Saxena S. et al., 2004
Grèce					
	1997-1998	85 ^e percentile des courbes de référence établies à partir des 15 populations d'étude	13 et 15 ans	13ans : Filles, 18.9% Garçons, 28.7% 15 ans : Filles, 16.4% Garçons, 28.9%	Lissau I. et al., 2004
Crête					
	1998	85 ^e percentile des courbes de référence américaines	12 ans	Filles, 19.2% Garçons, 24.0%	Mamalakis G. et al., 2000
Espagne					
	1995	85 ^e percentile des courbes de référence espagnoles	11-15 ans	18.1%	Rios M. et al., 1999

1.3 Physiopathologie du syndrome métabolique

1.3.1 Facteurs clefs du syndrome métabolique

Dans les années 1980, l'association de la résistance à l'insuline avec différentes composantes du syndrome métabolique a conduit à lui attribuer un rôle de pivot dans le syndrome métabolique. Cette association était étayée par

la mise en évidence de mécanismes physiopathologiques pouvant sous-tendre ces relations. Dès cette époque, le rôle déterminant de l'obésité et plus particulièrement de l'obésité abdominale était cependant soulevé. Au-delà de son implication dans le déterminisme de la résistance à l'insuline, l'obésité pourrait intervenir plus directement pour favoriser certaines composantes du syndrome métabolique. [74, 57, 263, 47, 9, 58, 224, 244]

Différentes études, menées à l'aide d'analyses factorielles, dans lesquelles plusieurs composantes du syndrome métabolique ont été prises en compte, ont tenté de préciser l'élément central du syndrome métabolique, sans pouvoir trancher, [74, 263, 47, 9] y compris chez l'enfant. [155]

Il apparaît aujourd'hui qu'en fait la résistance à l'insuline et l'obésité interagissent probablement et jouent toutes les deux un rôle déterminant dans la genèse du syndrome métabolique chez l'adulte et chez l'adolescent. [57] La présence prédominante de l'une ou de l'autre contribue probablement à expliquer, avec d'autres facteurs tels que les facteurs génétiques, la très grande hétérogénéité phénotypique de ce syndrome.

1.3.2 Obésité, insulino-résistance et composantes classiques du syndrome métabolique

Obésité et insulino-résistance

Chez l'individu obèse, la plus grande taille des adipocytes, leur nombre plus élevé, des activités lipolytiques modifiées au niveau du tissu adipeux sont à l'origine d'une libération plus importante des triglycérides du tissu adipeux aboutissant à des taux circulants d'acides gras libres plus élevés que chez le sujet de poids normal. Cette augmentation participe à l'apparition d'une résistance à l'insuline et d'une intolérance au glucose chez les obèses. [150]

Le premier, Randle [188] a proposé, dès 1963, l'existence d'un « cycle glucose - acides gras ». Ce modèle souligne l'existence d'une compétition au niveau cellulaire des différents substrats, glucose d'une part, acides gras d'autre part, qui explique l'étroite dépendance des métabolismes des deux principaux substrats énergétiques du système oxydatif. L'augmentation des acides gras libres plasmatiques s'accompagne d'une diminution de l'utilisa-

tion cellulaire du glucose. Il faut noter qu'à l'inverse, l'élévation des concentrations de glucose exerce un effet inhibiteur sur l'oxydation des acides gras libres. Les effets inhibiteurs des substrats lipidiques (acides gras et corps cétoniques) sur la disponibilité et l'oxydation du glucose sont bien établis par de nombreuses études réalisées *in vitro* et *in vivo*. En revanche, les mécanismes par lesquels les acides gras inhibent le transport et l'oxydation du glucose, induisant ainsi une insulino-résistance sont moins clairs. Randle a suggéré que l'augmentation de l'oxydation lipidique, liée à un afflux plus important d'acides gras libres était à l'origine d'une augmentation de l'acétyl CoA et du NADH intra-mitochondrial conduisant à une inhibition de la phosphofructokinase et de l'hexokinase II, et de façon ultime à une diminution de la captation de glucose, qui explique que le métabolisme non oxydatif du glucose soit également diminué.

Si l'effet des acides gras libres sur le métabolisme musculaire du glucose n'est pas remis en cause, d'autres mécanismes expliquant l'effet des acides gras libres sur le transport du glucose ont depuis été évoqués. L'augmentation de la concentration intra-cellulaire en acides gras pourrait activer les cascades sérine kinase induisant une diminution de la forme phosphorylée de IRS-1 et donc de l'activité de la PI3-kinase puis de la cascade de réactions initiée par l'insuline. [150, 215]

Les acides gras libres pourraient également inhiber directement l'expression, la transcription et l'incorporation dans les membranes de GLUT4, principal transporteur du glucose.

L'afflux portal d'acides gras libres pourrait plus spécifiquement s'accompagner d'une diminution de l'inhibition par l'insuline de la production de glucose hépatique. [150]

La localisation abdominale des graisses pourrait aggraver les effets de l'excès d'adiposité, en favorisant un afflux plus important des acides gras libres directement au niveau du foie. Une étude récente menée chez des rats modérément obèses a montré que l'ablation spécifique de la graisse abdominale s'accompagnait d'une amélioration de la résistance à l'insuline. [33]

Intolérance au glucose et diabète de type 2

L'augmentation du risque de diabète, secondaire à l'existence d'un syndrome métabolique est étayée par de nombreuses études épidémiologiques transversales et longitudinales. [33,96] Le risque de présenter un diabète dans les 10 années de suivi est multiplié par trois chez les sujets ayant un syndrome métabolique. L'insulino-résistance joue, de façon évidente, un rôle déterminant. L'augmentation des acides gras libres, indépendamment de ses effets sur la sensibilité à l'insuline, peut également avoir des effets lipotoxiques au niveau du pancréas. [136] L'importance de la distribution de la graisse est établie par de nombreuses études transversales qui montrent que la tolérance au glucose est altérée chez les sujets obèses par rapport aux sujets de poids normal, mais de façon plus importante lorsque la localisation de la graisse est abdominale. [33]

La dyslipidémie

La dyslipidémie du syndrome métabolique, très particulière, se caractérise par une augmentation des triglycérides plasmatiques associée à une diminution du HDL-cholestérol, mais surtout par la présence de particules de LDL-cholestérol modifiées. Ces particules sont enrichies en apoprotéine B. De ce fait, elles présentent un faible poids moléculaire, une petite taille et une densité plus élevée, ce qui leur confère au final un pouvoir athérogène plus fort. Alors que le VLDL-cholestérol est augmenté, le LDL-cholestérol n'est le plus souvent pas ou peu augmenté. [33, 96]

Ce profil lipidique est au moins en partie la conséquence de l'obésité. Quatre phénomènes associés à l'obésité et à l'augmentation des acides gras libres circulants qui en découle contribuent à son apparition :

- une stimulation de la production de VLDL au niveau du foie par les acides gras libres et notamment de VLDL riches en apoprotéine B,
- une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase ralentissant la clairance des VLDL,
- une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, responsable d'une dégradation excessive des phospholipides des particules de HDL, abou-

tissant à la formation de particules de HDL plus petites,

- une augmentation de l'activité de la protéine de transfert d'esters de cholestérol, permettant l'échange des triglycérides contre les esters de cholestérol dans les particules LDL et HDL, favorisant ainsi la production de particules LDL et HDL petites et denses. Ces dernières pourraient avoir une clairance augmentée.

La localisation abdominale des graisses joue un rôle important dans l'apparition de cette dyslipidémie. Ceci est en partie expliqué par une activité lipolytique plus importante au niveau abdominal qu'au niveau sous-cutané, liée à une augmentation de la sensibilité noradrénergique. Une lipolyse plus importante est observée chez les femmes présentant une obésité abdominale que chez celles ayant une obésité non abdominale ou non obèses. Cette augmentation de la lipolyse conduit à une libération plus importante des triglycérides. Le déversement des acides gras libres directement dans le système porte favorise par ailleurs un apport majeur d'acides gras au niveau du foie et ainsi la production de VLDL. [33]

L'apparition des anomalies lipidiques associées au syndrome métabolique est de plus favorisée par la résistance à l'insuline : la diminution de l'action insulinique au niveau de l'adipocyte s'accompagne en effet d'une augmentation de la lipolyse et donc de la libération d'acides gras libres. [33]

Augmentation de la pression artérielle

La relation entre l'obésité et l'hypertension est démontrée par de nombreuses études épidémiologiques et d'intervention. Trois mécanismes, agissant probablement en synergie, sont proposés pour expliquer l'augmentation de la pression artérielle induite par l'insulino-résistance et l'augmentation de l'adiposité : une stimulation du système nerveux sympathique, à l'origine d'une vasoconstriction, une altération de la fonction endothéliale et une réabsorption accrue du sodium.

Stimulation du système nerveux sympathique – L'augmentation des acides gras libres circulants chez les obèses pourrait stimuler le système nerveux sympathique. Il a ainsi été montré que l'injection d'acides gras libres

chez des sujets ayant une pression artérielle normale accroît la réponse vasoconstrictive à la phényléphrine. [150] Les acides gras agiraient soit directement au niveau des centres nerveux cérébraux soit *via* des voies nerveuses afférentes prenant leur origine au niveau du foie. Une augmentation de la pression artérielle est également observée chez le rat après injection d'acides gras libres dans la veine porte.

Une diminution de l'effet vasodilatateur de l'insuline du fait de l'insulino-résistance pourrait également favoriser l'augmentation de la pression artérielle. [150]

Altération de la fonction endothéliale – Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les acides gras libres inhibent la relaxation de l'endothélium en stimulant la production de radicaux libres et en inhibant la formation d'oxyde nitrique (NO).

La résistance à l'insuline pourrait elle aussi contribuer à inhiber la production de NO et favoriser le stress oxydatif, favorisant ainsi une moindre élasticité de la paroi des vaisseaux avec pour conséquence une augmentation de la pression artérielle. [150]

Réabsorption sodée – L'augmentation de la réabsorption du sodium au niveau rénal, qui augmente le volume sanguin et favorise l'augmentation de la pression artérielle, est en partie la conséquence d'une stimulation de l'activité nerveuse sympathique rénale décrite précédemment. Cependant, d'autres mécanismes pourraient intervenir :

- Une augmentation des concentrations de rénine et d'angiotensine, peptides hypertenseurs issus du rein, secondairement à l'augmentation du tonus sympathique.
- Une diminution des taux circulants du peptide natriurétique, sécrété par les ventricules cardiaques et normalement à l'origine d'une vasodilatation et d'une inhibition de l'activité du système rénine-angiotensine. La diminution de ce peptide serait secondaire à une augmentation de l'expression du récepteur participant à son élimination.
- L'insuline favoriserait la réabsorption du sodium, par une action di-

recte au niveau des tubules rénaux, cette action persistant malgré la résistance à l'insuline. [33, 150]

L'état pro-thrombotique

L'obésité et la résistance à l'insuline ont été associées à une augmentation de plusieurs facteurs pro-thrombotiques parmi lesquels le PAI-1, le fibrinogène et les facteurs VIIIa et VIIIc, et à une stimulation de l'agrégation plaquettaire. [96, 33, 71] Plusieurs mécanismes sont évoqués :

- Une stimulation de l'expression et de la sécrétion du PAI-1 hépatocytaire et endothélial par l'insuline, les triglycérides, les LDL oxydés, les VLDL et le glucose.
- Une régulation de l'activité fibrinolytique par le système rénine - angiotensine. Ce dernier stimulerait l'expression et la sécrétion du PAI-1 adipocytaire.
- L'insuline augmenterait de plus l'expression du gène du facteur VII de coagulation, au niveau du rein, du cerveau, du poumon et du tissu adipeux.

1.3.3 Syndrome métabolique et état pro-inflammatoire

Mise en évidence

L'obésité, les triglycérides plasmatiques, la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique, dans son ensemble, sont associés positivement aux taux de plusieurs protéines pro-inflammatoires, telles que la C-Reactive Protéine (CRP), produite par le foie, l'IL6 et le $\text{TNF}\alpha$. Le HDL-cholestérol est lui aussi associé, négativement, au taux de CRP. [85, 92, 179, 71, 60, 268, 88, 195] L'étude NHANES notamment montre que les sujets présentant un syndrome métabolique ont des taux plus élevés de différents marqueurs de l'inflammation comme la CRP, le fibrinogène ou les leucocytes. [88]

Chez l'adolescent, quelques études récentes ont également montré une association des taux de CRP, d'IL6 et de $\text{TNF}\alpha$ avec le surpoids, un HDL-cholestérol bas et une pression artérielle élevée. [250, 251, 52, 257]

De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que cet état pro-inflammatoire est un des éléments faisant le lien entre le syndrome métabolique, l'athérogenèse et le risque cardiovasculaire. Au sein de ce syndrome inflammatoire, un rôle clef serait joué par l'IL6 et le $\text{TNF}\alpha$. [71]

IL6 et $\text{TNF}\alpha$

Présentation — L'IL6 existe sous différentes formes glycosylées, dont le poids moléculaire varie de 22 à 27 kDa. Il est sécrété par de nombreuses cellules, essentiellement les macrophages et les lymphocytes mais aussi l'adipocyte. L'IL6 stimule la production hépatique de CRP ainsi que celle d'autres protéines inflammatoires tels que le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL1. Parmi l'ensemble des cytokines, l'IL6 jouerait un rôle central dans l'inflammation.

Le $\text{TNF}\alpha$ est une protéine trans-membranaire de 26 kDa qui donne par clivage une protéine biologiquement active de 17 kDa. Il est surtout sécrété par les macrophages, en grande partie sous l'influence de l'IL6. [268,117]

Au-delà de leurs effets dans le processus inflammatoire, de nombreuses données suggèrent que l'IL6 et le $\text{TNF}\alpha$ joueraient un rôle dans l'insulino-résistance, l'état de pro-thrombose et le risque cardiovasculaire associés au syndrome métabolique.

Conséquences métaboliques et cardiovasculaires

Insulino-résistance — L'IL6 favoriserait la sécrétion hépatique de VLDL et modifierait la sensibilité à l'insuline par interaction des SOCs (Suppressor Of Cytokine signaling) avec le récepteur de l'insuline. [23,138,268]

Le $\text{TNF}\alpha$ réduirait l'auto-phosphorylation du récepteur de l'insuline, inhibant ainsi la phosphorylation de IRS-1 et induisant la phosphorylation de la sérine de IRS-1 puis empêchant la transmission du signal initié par l'insuline. Il pourrait aussi diminuer l'expression du transporteur GLUT4 du glucose. [23,142,138] Il faut toutefois noter que si un traitement neutralisant les récepteurs solubles du $\text{TNF}\alpha$ améliore la sensibilité à l'insuline chez le rat, cet effet n'a pas été retrouvé chez l'homme. Une étude récente a cependant montré que des rats obèses knock-out pour le $\text{TNF}\alpha$ ou ses récepteurs avaient

une sensibilité à l'insuline plus élevée. [117]

État pro-thrombotique et stress oxydatif – L'IL6 stimulerait la synthèse de fibrinogène et l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium et aurait un effet pro-coagulant. [268, 23, 71]

De son côté, le $\text{TNF}\alpha$ stimulerait l'expression et la sécrétion du PAI-1 au niveau des adipocytes et induirait, comme l'IL6, la synthèse hépatique de fibrinogène et la libération de facteurs de coagulation au niveau endothélial. [71]

Risque cardiovasculaire – Le rôle dans le processus d'athérogenèse de l'inflammation, de l'IL6 et du $\text{TNF}\alpha$ en particulier, est étayé par de nombreuses études expérimentales qui ont été essentiellement menées chez l'animal. L'athérogenèse est aujourd'hui considérée comme une réponse inflammatoire à l'agression de l'endothélium. L'influence du syndrome inflammatoire est corroborée par la mise en évidence d'une association entre les marqueurs de l'inflammation et le risque cardiovasculaire dans quelques études épidémiologiques. Le premier, Ridker a montré, dans une étude cas-témoin menée chez 304 femmes issues d'une cohorte de plus de 75 000 femmes et ayant présenté un infarctus du myocarde, qu'elles avaient des taux d'IL6 et de CRP plus élevés que les femmes témoins. [262]

Il est maintenant bien établi que le développement du tissu adipeux est associé au recrutement et à une infiltration par des cellules inflammatoires et des macrophages, producteurs de protéines inflammatoires. [117] Cependant, une activité endocrine de l'adipocyte lui-même est également bien démontrée. Indépendamment de ses effets sur la libération d'acides gras libres et l'insulino-résistance, l'adipocyte pourrait favoriser les différentes composantes du syndrome métabolique par ses sécrétions d'hormones et de cytokines.

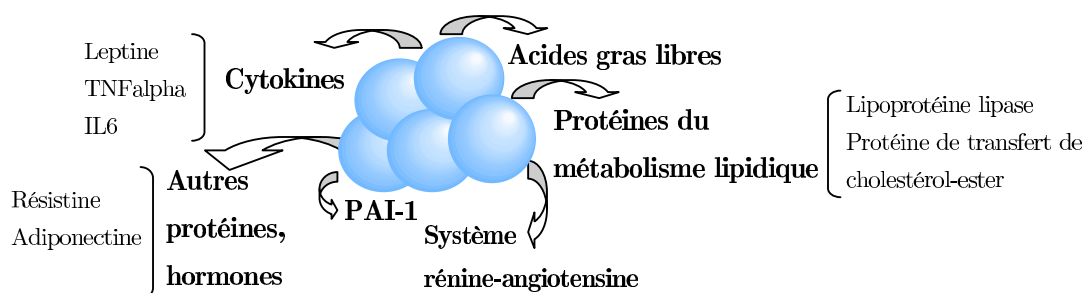


FIG. 1.5 – Principales sécrétions adipocytaires

1.3.4 L'adipocyte au cœur du syndrome métabolique

L'adipocyte : une cellule endocrine, pro-thrombique et pro-inflammatoire

Le tissu adipeux a pendant longtemps été considéré comme un tissu de stockage. Au-delà de ce rôle énergétique inerte, il est démontré qu'il produit diverses substances hormonales, telles que les éléments du système rénine-angiotensine, le PAI-1 et des cytokines, regroupées sous le terme d'adipocytokines ou adipokines. Parmi ces molécules on retrouve la leptine, l'adiponectine, la résistine et des protéines inflammatoires (l'IL6 et le $\text{TNF}\alpha$). [235] (Fig. 1.5)

L'adipocyte est ainsi capable de sécréter des substances susceptibles de participer à la genèse des composantes du syndrome métabolique (la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle, la pro-thrombose, l'état pro-inflammatoire) et finalement de favoriser une augmentation du risque cardiovasculaire.

Leptine

Présentation – La leptine, découverte en 1994, est un peptide de 167 acides aminés présentant des homologies structurales avec les cytokines. Les adipocytes sécrètent la leptine en quantité proportionnelle à la masse du tissu adipeux. Chez l'homme, son expression est plus abondante dans le tissu adipeux sous-cutané que dans le tissu viscéral. [117]

Si la leptine joue avant tout un rôle dans la régulation du bilan énergétique par son action au niveau des récepteurs hypothalamiques, elle est également impliquée dans l'apparition de différentes composantes du syndrome métabolique et notamment dans l'état pro-inflammatoire associé à ce dernier. [142, 223, 73, 163, 113, 227]

Leptine et état pro-inflammatoire – Une relation entre la leptinémie et l'état inflammatoire a été observée chez des sujets obèses. [137] Des études chez les rongeurs ont indiqué que la leptine contrôlerait directement la production de $\text{TNF}\alpha$ par les cellules sécrétrices de cette protéine et activerait les macrophages. [130, 117] L'implication de la leptine dans la réaction inflammatoire est aussi suggérée par une étude menée chez des patients infectés. Dans cette étude, la leptinémie était corrélée aux concentrations circulantes de CRP et de $\text{TNF}\alpha$, mais plus avec l'IMC, suggérant qu'elle pourrait stimuler la synthèse hépatique de ces protéines inflammatoires. [139]

Leptine et augmentation de la pression artérielle – L'implication de la leptine dans l'augmentation de la pression artérielle a été suggérée mais reste discutée. La leptine agit sur l'hypothalamus avec, pour conséquence, une augmentation de la satiété mais également une stimulation du système nerveux sympathique. Chez des rats, une infusion aiguë de leptine entraîne une augmentation de l'activité sympathique et des infusions chroniques de leptine augmentent la pression artérielle. Il faut toutefois noter qu'en périphérie la fixation de la leptine au niveau des récepteurs endothéliaux s'accompagne, chez le rat, d'une libération de NO et de ce fait un effet hypotensif venant contrecarrer les effets centraux. [150] Il faut rappeler par ailleurs que, chez l'obèse, il existe une résistance à la leptine qui s'oppose potentiellement à ces effets.

Résistine

Présentation – La résistine est un polypeptide de 12 kDa qui a été identifié en 2001 comme une protéine dont la transcription est induite durant la différenciation adipocytaire. Chez l'homme, la production de résistine est

faible. Elle est de l'ordre de 250 fois plus faible que chez la souris. Alors que chez le rat, la résistine est essentiellement produite par les adipocytes, les cellules mononuclées périphériques semblent être la principale source de résistine chez l'homme. [117, 14]

Un rôle dans la résistance à l'insuline mal établi – Des taux de résistine plus élevés chez des rats obèses avaient été initialement rapportés et il avait été observé que la perfusion de résistine chez des rats en situation euglycémique hyperinsulinémique s'accompagnait d'une résistance à l'insuline hépatique. [117] Ensuite, les études menées chez le rat ont donné des résultats contradictoires, certaines ayant même montré un taux de résistine plus bas chez les rats obèses. Plus récemment, il a été montré que des souris knock-out à la résistine, nourries avec un régime riche en graisses, présentaient une tolérance au glucose améliorée alors que la sensibilité à l'insuline n'était pas affectée. Ces données indiquent que la résistine pourrait ainsi moduler la tolérance au glucose par d'autres mécanismes qui restent à identifier. Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont toutefois pas montré de lien entre l'expression de la résistine dans le tissu adipeux ou les taux circulants de résistine et l'adiposité ou la résistance à l'insuline. [84, 117]

Adiponectine

Présentation – L'adiponectine présente des taux circulants mille fois supérieurs à ceux de la leptine. Cette protéine de 247 acides aminés possède un domaine C-terminal globulaire présentant des homologies avec les collagènes de type VIII et X et avec la fraction C1q du complément. [23, 73] Contrairement à ce qui est observé pour d'autres adipokines, l'adiponectine est diminuée chez les sujets obèses, les diabétiques de type 2 et les sujets présentant une maladie coronaire.

L'adiponectine pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition de plusieurs composantes du syndrome métabolique, chez l'adulte comme chez l'enfant. [142, 223, 73, 163, 113, 227]

Adiponectine et sensibilité à l'insuline – Des études récentes chez l'animal montrent que l'adiponectine améliorerait la sensibilité à l'insuline musculaire et hépatique. Des souris déficientes en adiponectine développent une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose et présentent des taux augmentés d'acides gras non-estérifiés. Cela résulterait d'une diminution de l'afflux d'acides gras non-estérifiés, d'une augmentation de l'oxydation des acides gras et d'une réduction de la production de glucose au niveau du foie. Au niveau du muscle, l'adiponectine stimulerait l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras. [117]

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline se ferait par le biais d'une stimulation de la phosphorylation du récepteur de l'insuline, une activation de l'AMPkinase et une modulation de l'activité du facteur NFkappa B. [266, 51, 117]

Adiponectine et lipides – L'adiponectine influencerait également le métabolisme lipidique. Dans une étude menée chez des sujets obèses et non-obèses, l'adiponectine est associée négativement avec les triglycérides plasmatiques et positivement avec le HDL-cholestérol, même après ajustement sur l'IMC et la sensibilité à l'insuline. Après une perte de poids, l'augmentation du taux d'adiponectine est associée à une amélioration du HDL-cholestérol et à une diminution des triglycérides plasmatiques. Les relations observées étant indépendantes des variations de la sensibilité à l'insuline, cela suggère que l'adiponectine pourrait avoir un effet direct sur le métabolisme lipidique. [20] Les mécanismes restent cependant à préciser.

Adiponectine et état pro-inflammatoire – L'adiponectine diminuerait la réponse inflammatoire médiée par le $\text{TNF}\alpha$ au niveau de l'endothélium et de l'adipocyte. Des études *in vitro* ont montré qu'à la suite d'un traitement par l'adiponectine, les macrophages perdaient une partie de leur activité macrophagique et diminuaient leur production de $\text{TNF}\alpha$. [267]

Adiponectine et athérogenèse – L'adiponectine agirait plus directement sur l'athérogenèse, en inhibant l'adhésion des monocytes par une dimi-

nution de l'expression des molécules d'adhésion, en inhibant la transformation des macrophages en cellules spumeuses et en diminuant la migration des cellules musculaires lisses en réponse aux facteurs de croissance. [170,171,11,117]

Le système rénine-angiotensine

Présentation – Plusieurs protéines du système rénine-angiotensine sont produites par les adipocytes : la rénine, l'angiotensinogène, les angiotensines I et II, les récepteurs à l'angiotensine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Rénine-angiotensine et pression artérielle – Etant donnée l'implication du système rénine-angiotensine dans l'augmentation de la pression artérielle, les substances du système rénine-angiotensine produites par l'adipocyte pourraient favoriser l'hypertension artérielle. L'étude de souris knock-out pour le système rénine-angiotensine adipocytaire vient à l'appui de cette hypothèse. [117] En dehors de ses effets sur la réabsorption du sodium, le système rénine-angiotensine de l'adipocyte pourrait avoir un effet paracrine vasoconstricteur.

Rénine-angiotensine et résistance à l'insuline – Chez le rat, une inhibition du système rénine-angiotensine adipocytaire avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, est associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les résultats des études chez l'homme sont en revanche contradictoires. Certaines études d'intervention avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes de l'angiotensine suggèrent une relation entre ce système et la sensibilité à l'insuline. [117] L'implication du système rénine-angiotensine adipocytaire dans cette relation reste à démontrer.

Rénine-angiotensine et adipogenèse – L'angiotensine II favoriserait également la croissance et la différenciation adipocytaires par une action directe sur la lipogenèse et indirectement en stimulant la synthèse de prostaglandines. [117]

PAI-1

Présentation – Le PAI-1, exprimé par différents types cellulaires dont les cellules endothéliales et hépatiques mais aussi l'adipocyte. Il fait partie de la famille des inhibiteurs de la protéase sérine. Le PAI-1 inhibe la fibrinolyse et favorise l'état de pro-thrombose. Le rôle spécifique du PAI-1 adipocytaire dans la genèse des anomalies de l'hémostase observée chez l'obèse n'est pas établi. Il pourrait se faire par voie systémique ou paracrine au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux. [117]

PAI-1, surpoids, résistance à l'insuline et intolérance au glucose – Le PAI-1 circulant pourrait par ailleurs être impliqué dans la résistance à l'insuline et l'intolérance au glucose. Des taux plasmatique de PAI-1 plus élevés ont été détectés en cas d'obésité ou de résistance à l'insuline. L'hypothèse la plus communément admise est que l'augmentation du PAI-1 est secondaire à l'obésité, à l'hyperinsulinémie et à l'insulino-résistance. L'étude de souris knock-out au PAI-1 suggère qu'une relation inverse est également possible. En effet, lorsqu'elles sont nourries avec un régime riche en graisses, ces souris présentent un moindre gain de poids que les souris normales. L'altération de leur tolérance au glucose et de leur sensibilité à l'insuline est par ailleurs moins grande. [117]

IL6

Présentation – La part d'IL6 circulante issue du tissu adipeux en l'absence de processus inflammatoire aigu est comprise entre 15 et 30 %. [23] Il est bien établi que l'IL6 systémique favorise la résistance à l'insuline, la pro-thrombose, le stress oxydatif et l'athérogenèse. Etant donnée la proportion d'IL6 adipocytaire, il est probable que celle-ci pourrait jouer un rôle dans ces effets, mais cela reste à démontrer.

IL6 et insulino-résistance – Comme cela a été précédemment décrit pour l'IL6 de façon générale, l'IL6 adipocytaire pourrait influencer la sensibilité à l'insuline par des mécanismes similaires. [268, 23]

IL6 et athérogenèse – Indépendamment de ses effets systémiques, la sécrétion de protéines pro-inflammatoires et notamment d'IL6 mais également d'IL1 pourrait jouer un rôle dans la progression de l'athérogenèse par un effet paracrine. En effet, il a été montré que l'obésité se caractérisait non seulement par un dépôt de graisses sous-cutané, mais également par un dépôt de graisses le long des vaisseaux sanguins. Ces cellules adipeuses pourraient jouer un rôle dans la progression locale de l'athérome en exprimant et sécrétant des protéines d'adhésion, pro-inflammatoires et pro-thrombogènes. [151]

TNF α

Présentation – Une production de TNF α par le tissu adipeux a été démontrée en 1993. Cette production est augmentée chez les rongeurs obèses et chez l'homme obèse. [109] L'expression du TNF α dans le tissu adipeux est très faible chez l'homme et n'est pas réellement modifiée en situation d'obésité ou de diabète de type 2. [119] Le tissu adipeux ne contribuerait pas directement, ou seulement très peu, à l'augmentation des concentrations circulantes de TNF α en situation d'obésité. En revanche, celles-ci peuvent être secondaires à une augmentation d'IL6, éventuellement d'origine adipocytaire. [146] De même que pour l'IL6, il est difficile de distinguer les effets spécifiques du TNF α adipocytaire de ceux du TNF α sécrété par d'autres cellules. Les actions et les mécanismes précédemment évoquées pour le TNF α en général sont probablement vrais dans le cas du TNF α adipocytaire.

Les adipokines : des molécules en interrelation

La mise en jeu des différentes adipokines produites par l'adipocyte est très complexe. En effet, ces substances n'interviennent pas indépendamment les unes des autres. Elles contrôlent mutuellement leurs expressions et présentent des effets synergiques ou antagonistes. Ainsi, l'IL6 adipocytaire est capable d'inhiber la production d'adiponectine. Au contraire, le TNF α stimule l'expression de l'IL6. Les relations existant entre l'adiponectine et le TNF α sont particulières. Ces deux molécules exercent un contrôle négatif réciproque de leurs expressions et présentent des effets antagonistes par l'in-

termédiaire du facteur de transcription NFkappa B. Ainsi, le $\text{TNF}\alpha$ stimule la transcription du facteur NFkappa B qui participe à l'expression de molécules d'adhésion et de cytokines. L'adiponectine à l'inverse inhibe cette action du $\text{TNF}\alpha$. [223, 117]

1.4 Conséquences métaboliques et cardiovasculaires

1.4.1 Chez l'adulte

Le syndrome métabolique est associé à un risque accru de diabète de type 2. [122, 102] L'ensemble des composantes du syndrome métabolique est susceptible par ailleurs d'augmenter le risque cardiovasculaire. De nombreuses études épidémiologiques longitudinales montrent que la présence d'un syndrome métabolique chez l'adulte est associée à un risque cardiovasculaire élevé. Ainsi, dans l'étude finlandaise, the Kuopio Ischemic Heart Disease Study, le syndrome métabolique est associé à une augmentation du risque de mortalité toutes causes de 1,9 et de la seule mortalité cardiovasculaire de 2,6. De même, dans l'étude de Framingham⁵, la présence simultanée de trois composantes du syndrome métabolique parmi six (HDL-cholestérol bas, IMC élevé, pression artérielle systolique élevée, triglycérides plasmatiques élevés, hyperglycémie et hypercholestérolémie) est associée à un risque relatif de maladies coronariennes de 2,4 chez les hommes et 5,9 chez les femmes. Au cours des onze années de suivi de l'étude américaine ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), l'augmentation du risque de maladie coronarienne associée à la présence du syndrome métabolique était de l'ordre de 1,7 chez les hommes et de 2,4 chez les femmes. [112]

Des données récentes suggèrent une additivité des effets de chacune des composantes du syndrome métabolique sur le risque cardiovasculaire. Ridker

⁵Seconde étude épidémiologique débutée en 1971 dans le cadre du vaste projet Framingham Heart Study, soutenu par The National Heart, Lung and Blood Institute, et qui lui a vu le jour il y a 50 ans dans la ville de Framingham (Massachusetts). Pour The Offspring Study, 5 124 enfants ont été recrutés à partir de la cohorte de départ qui comprenait alors 5 209 résidents sains âgés de 30 à 60 ans. (<http://www.framingham.com/heart/>)

a montré que les individus qui ont des taux de CRP et de LDL bas présentent le risque d'accident cardiovasculaire le plus bas et que ceux qui ont des taux élevés de CRP et de LDL ont en revanche le risque le plus important. De même, les individus de l'étude de prévention West of Scotland Coronary, qui ont un taux de CRP bas en l'absence d'un syndrome métabolique présentaient le risque d'accident cardiovasculaire le plus bas alors que ceux ayant un taux de CRP élevé associé à un syndrome métabolique présentaient le risque le plus élevé. [192]

1.4.2 Chez l'enfant

Chez l'enfant, du fait de la durée nécessaire, aucune étude prospective, qui aurait permis de mettre en relation la présence d'un syndrome métabolique avec la survenue d'un diabète ou d'une maladie cardiovasculaire, n'est disponible.

En revanche, il est bien établi que l'obésité de l'enfant prédit l'obésité de l'adulte, qui est un facteur de risque cardiovasculaire chez l'adulte. De nombreuses études montrent que les enfants obèses sont plus susceptibles que les enfants de poids normal de l'être à l'âge adulte. [100,260,181] et que le risque pour un enfant obèse de le rester s'accroît avec l'âge. [100,260] De 20 à 30 % de la variabilité de l'IMC à 33 ans seraient expliqués par l'IMC à l'âge de 11 ou 16 ans. Une étude britannique indique que 44 % des filles obèses à 7 ans le seront à 33 ans. [128] Certaines études indiquent, par ailleurs, que l'obésité chez l'enfant est associée à une mortalité et une morbidité cardiovasculaires accrues à l'âge adulte. [99,181] De plus, plusieurs études, notamment l'étude de Bogalusa⁶, indiquent que le syndrome métabolique est un prédicteur de la présence du syndrome métabolique chez l'adulte et des anomalies cardiovasculaires qui lui sont associées. [19]

Par ailleurs, chez des sujets âgés de 2 ans, une association de différentes composantes du syndrome métabolique, telles que la pression artérielle, les

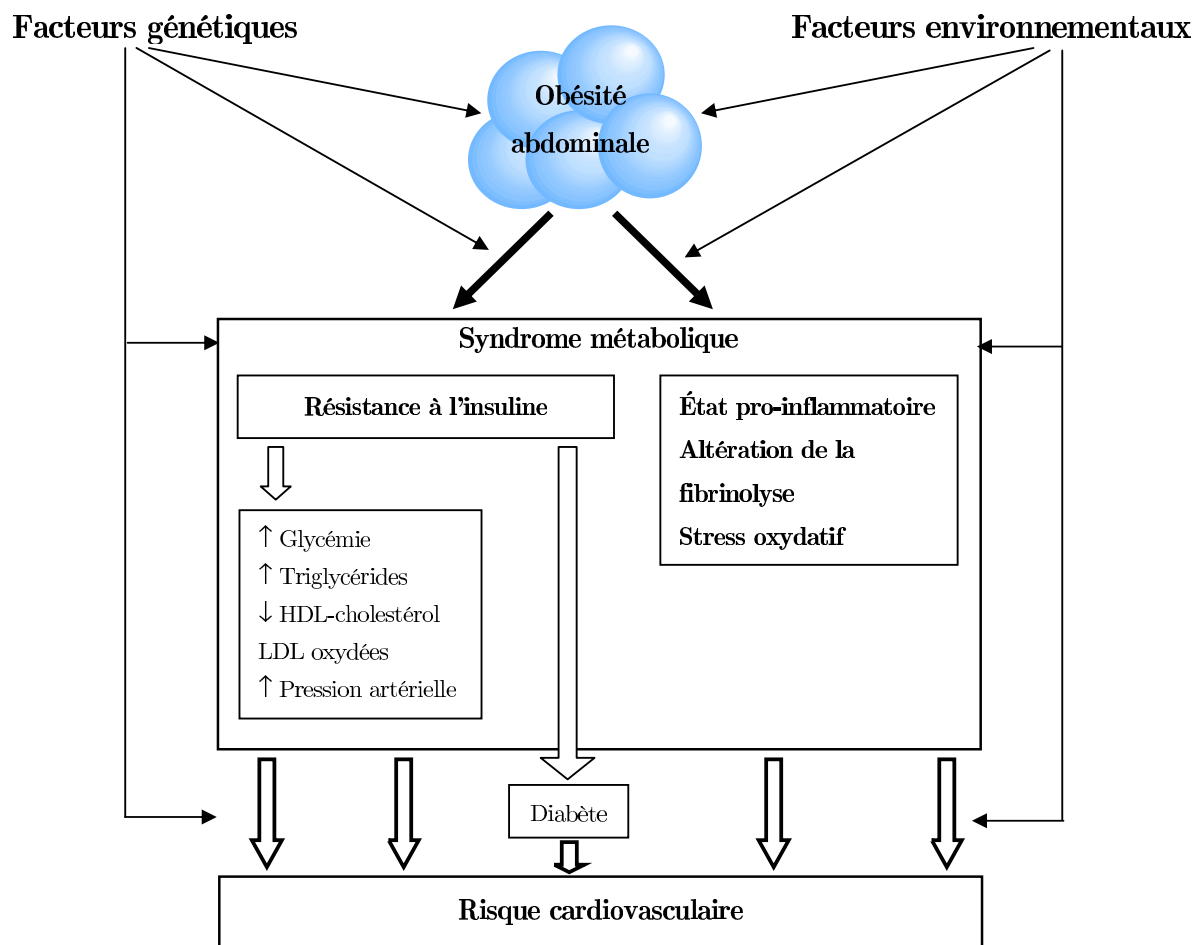
⁶Débutée en 1972 et achevée en 2002, cette étude épidémiologique à long terme (The Bogalusa Heart Study) avait pour objectif le suivi sur le plan cardiovasculaire de sujets, issus d'une communauté bi-raciale, depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte (<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00005129>)

taux de cholestérol et de triglycérides, le HDL-cholestérol et l'IMC, avec la présence et l'étendue de lésions athérosclérotiques chez le jeune adulte a été mise en évidence. [24] La présence simultanée de plusieurs de ces anomalies chez un même individu tend à accroître l'étendue de ces lésions.

1.5 Conclusion

Le syndrome métabolique, défini par la conjonction de plusieurs anomalies métaboliques et cliniques chez un même individu, est en augmentation importante chez l'adulte et probablement chez l'enfant. Chacune des composantes classiques, la résistance à l'insuline, l'obésité abdominale, la dyslipidémie, l'augmentation de la pression artérielle favorise l'athérogenèse et un risque cardiovasculaire accru. Par son action directe sur ces composantes, mais également par le biais de la sécrétion de différentes hormones ou cytokines (PAI-1, système rénine-angiotensine, résistine, adiponectine, protéines pro-inflammatoires), l'adipocyte joue un rôle important avec l'insulino-résistance dans la genèse des complications associées au syndrome métabolique, au premier rang desquelles le diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire.

Face à cette situation préoccupante, il est indispensable de mieux comprendre la physiopathologie et les déterminants du syndrome métabolique. Si le rôle de l'adipocyte est établi, il faut cependant remarquer que tous les individus obèses ne développent pas de syndrome métabolique. Les facteurs génétiques, définissant une susceptibilité individuelle, sont en partie responsables de cette hétérogénéité phénotypique du syndrome métabolique. Indépendamment de leurs effets sur la balance énergétique, l'âge, l'activité physique ou l'alimentation peuvent également jouer un rôle déterminant dans l'apparition des différentes composantes du syndrome métabolique.(Fig. 1.6)

FIG. 1.6 – *Physiopathologie du syndrome métabolique*

Activité physique, obésité et syndrome métabolique

2.1 Définition

L'activité physique se définit comme tout mouvement du corps produit par la contraction du muscle squelettique élevant la dépense énergétique au-dessus du niveau basal. Elle peut être classée de différentes façons, en fonction de son type, de son intensité ou encore de sa finalité. À l'échelle d'un sujet ou d'un groupe d'individus, les différentes catégories d'activité physique sont fréquemment établies en fonction du contexte dans lequel l'activité est réalisée.

Chez l'adulte, une distinction est classiquement faite entre l'activité physique professionnelle, les activités liées aux tâches ménagères, les activités de loisirs (auxquelles se rattachent les activités sportives), l'activité de la vie de tous les jours (déplacements, ...). Chez l'enfant, l'activité physique de tous les jours, l'activité physique effectuée dans le cadre scolaire et les activités de loisirs (en club, les jeux, ...) peuvent être distinguées. [167]

L'activité physique a fait l'objet chez l'adulte de nombreuses études visant à décrire sa pratique et ses relations avec l'état de santé. Chez l'enfant, en revanche, l'intérêt pour l'activité physique est plus récent et les données sont moins nombreuses. Chaque fois que cela est possible et qu'elles sont disponibles, les données obtenues chez l'enfant seront présentées en priorité.

2.2 Recommandations d'activité physique

2.2.1 Chez l'adulte

Les premières recommandations, élaborées à la fin des années 1980 dans une perspective d'amélioration de la capacité cardiorespiratoire, préconisaient la pratique d'activités intenses sous forme de séances de 20 à 60 minutes minimum, 3 à 5 fois par semaine. Les recommandations actuelles reposent sur le niveau d'activité physique associé à une diminution du risque de pathologies, de pathologies cardiovasculaires plus particulièrement. Elles ont été établies sur la base de plusieurs éléments :

- L'existence d'une relation dose-réponse inverse entre le volume d'activité physique et le risque cardiovasculaire. [175, 167] Toute activité physique entraîne un bénéfice supplémentaire pour la santé. Chez le sujet sédentaire, même la pratique d'une quantité modérée d'activité physique s'accompagne d'un bénéfice en terme de santé. Au fur et à mesure que l'activité physique augmente, le bénéfice supplémentaire pour la santé s'amointrit. (Fig. 2.1)
- L'activité physique n'a pas besoin d'être intense pour s'accompagner d'effets favorables sur la santé. Plusieurs études indiquent que l'activité physique de loisirs d'intensité modérée et l'activité physique quotidienne, liée au déplacement par exemple, sont associées à des marqueurs de la masse grasse plus favorables et à une moindre incidence des maladies coronariennes. [254, 253, 91] En revanche, la régularité est probablement importante. Ceci souligne l'intérêt des activités de loisirs modérées comme la marche, le vélo mais aussi des activités de la vie quotidienne.
- Le fractionnement de l'activité physique conduit à un bénéfice similaire.

Les recommandations actuelles stipulent que les hommes et les femmes de tout âge devraient pratiquer une activité physique d'intensité modérée (équivalent à la marche rapide), au moins 30 minutes par jour, si possible tous les jours de la semaine, en une ou plusieurs fois dans la journée, durant les loisirs ou dans la vie quotidienne. [175, 145, 234] Des bénéfices supplémen-

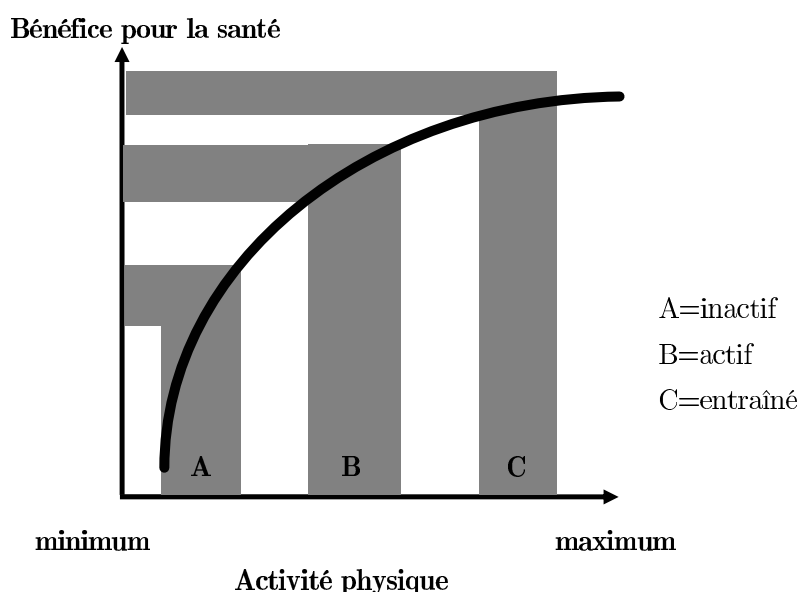


FIG. 2.1 – *Courbe dose-réponse entre le niveau habituel d'activité physique et l'état de santé. D'après [175]*

taires peuvent être obtenus chez les sujets qui atteignent déjà ces objectifs en augmentant l'intensité ou la durée des activités pratiquées. Chez ceux qui ne peuvent effectuer 30 minutes par jour d'activité physique, la pratique d'un peu d'activité physique peut déjà être profitable.

2.2.2 Chez l'enfant

Une définition précise de l'activité physique nécessaire à un effet bénéfique sur la santé immédiate et future de l'enfant ne peut être établie que sur la base d'études prospectives ou d'études randomisées bien conduites et suffisamment longues. Chez l'enfant, ce type de données est rare, ce qui rend difficile l'établissement de recommandations précises notamment en ce qui concerne la quantité et le type d'activité nécessaires.

Les premières recommandations destinées aux enfants et adolescents s'appuient sur les études épidémiologiques ayant établi chez l'adulte une relation entre l'activité physique et l'état de santé, [167] et plus particulièrement le risque de maladies cardiovasculaires. Elles indiquent que, comme les adultes,

« tous les enfants devraient pratiquer, en une ou plusieurs fois, au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée, si possible tous les jours de la semaine ». [28] Au début des années 1990, ces recommandations ont été révisées lors d'une première conférence internationale sur l'activité physique des jeunes. [27] Ce consensus stipule que « tous les enfants et les adolescents devraient être physiquement actifs 30 minutes par jour, tous les jours ou presque, à l'école, à la maison ou en plein air, en pratiquant des activités physiques modérées, qui s'intègrent harmonieusement à leurs habitudes de vie : sports, entraînement structuré et éducation physique, mais également déplacements, loisirs actifs et jeux. » Elles ajoutent cependant que « les adolescents devraient pratiquer, trois fois ou plus chaque semaine, des activités physiques d'intensité moyenne ou élevée pendant au moins 20 minutes par séance, sous forme d'activités physiques individuelles ou de sports collectifs. » En 1998, lors d'une deuxième conférence (The Health Education Authority), les experts ont suggéré que 30 minutes ne suffisaient probablement pas. Les recommandations établies à cette occasion préconisent que les jeunes pratiquent une activité physique, d'intensité au moins modérée, à raison d'une heure par jour. Elles stipulent de plus, comme les secondes recommandations, que « des activités aidant à augmenter et à maintenir la force, la flexibilité et la santé musculaire et osseuse (ce qui sous-entend des activités plus intenses et de plus longue durée) seraient souhaitables au moins deux fois par semaine. » Ces dernières recommandations ont récemment été reprises aux États-Unis, dans les plans Healthy People 2000 puis Healthy People 2010. [110] L'objectif de ces plans est en effet d'accroître l'activité physique globale mais aussi la proportion d'adolescents pratiquant une activité physique vigoureuse, trois jours dans la semaine ou plus, durant 20 minutes ou plus par session.

Il faut noter que les recommandations disponibles reposent toutes sur le concept d'un seuil minimal, concept pour lequel il n'existe pas à l'heure actuelle d'évidence épidémiologique ou expérimentale. La diversité des recommandations disponibles souligne les incertitudes existant quant à la durée et l'intensité optimales. Une autre interrogation reste par ailleurs en suspens chez l'enfant comme chez l'adulte. Elle concerne le type d'activité physique

à prendre en compte pour atteindre les recommandations : s'agit-il de l'activité physique totale, de l'activité physique de loisirs uniquement ou bien de l'activité physique structurée, la plus susceptible de permettre d'atteindre un niveau d'intensité élevé.

2.3 Niveau d'activité physique de l'enfant et de l'adolescent

2.3.1 Situation actuelle

Des recommandations non satisfaites

Selon les recommandations retenues dans les différentes études, la proportion d'enfants atteignant les recommandations est évidemment très variable. De façon générale, le temps moyen passé à faire une activité physique varie chez les enfants européens de 30 à 80 minutes par jour. [148] En France, le baromètre Santé nutrition 2002, réalisé auprès d'un échantillon représentatif de français âgés de 12 à 75 ans dont 355 adolescents de 12 à 19 ans, vient à l'appui de ces résultats. Environ 96 % des adolescents interrogés déclarent avoir marché ou eu une activité sportive la veille ; cependant seuls 64 % des filles et 79 % des garçons ont réalisé ces activités plus de 30 minutes. [98] Une étude menée au Royaume-Uni indique même que 33 % des garçons et 34 % des filles n'ont rapporté aucune activité physique en dehors de l'école au cours de la semaine précédant l'administration du questionnaire d'activité physique. [194]

Lorsque les données disponibles sont examinées plus en détail, il apparaît qu'une faible part du temps global d'activité physique de loisirs ou à l'école est consacrée à une activité vigoureuse ou intense. Dans une étude menée aux États-Unis [174] à l'aide d'accéléromètres, chez des enfants de 4 à 12 ans, 90 % d'entre eux atteignent les objectifs de 30 minutes par jour d'activité physique modérée ou intense (> 3 METs¹), toutes activités physiques confondues.

¹Metabolic Equivalent (MET). 1 MET = l'énergie utilisée par l'organisme au repos, ce qui correspond à une consommation de 3,5 ml d'oxygène par kg de poids et par minute

Cependant, ils ne sont plus que 70 % lorsque la barre est mise à 60 minutes (90 % à 4-6 ans, 60 % à 7-9 ans et 29,4 % à 10-12 ans). Mais surtout, moins de 3 % font au moins 3 fois 20 minutes d'activité physique intense par semaine, tel que le stipulent les 2^e et 3^e recommandations. Le baromètre Santé nutrition 2002 indique qu'en France, la proportion d'adolescents de 12 à 19 ans ayant réalisé une activité vigoureuse au moins une fois les 15 jours précédant l'enquête est seulement de 15 % chez les filles et de 24 % chez les garçons. [98] Quelques études utilisant la mesure de la fréquence cardiaque ont été réalisées chez des adolescents de 12 à 16 ans et donnent des résultats variables selon les pays : 60 minutes par jour d'activité physique > 50 % de la VO₂max (> 3 à 4 METs) chez des garçons néerlandais [247], 7 et 12 minutes par jour chez des filles et des garçons irlandais, 15 et 52 minutes par jour chez des filles et des garçons britanniques [129], 26 et 32 minutes par jour chez des filles et des garçons suédois. [81]

Par ailleurs, l'observation de la pratique de l'activité physique dans le cadre scolaire indique que les enfants sont peu actifs, voire inactifs, durant la majeure partie de la séance d'éducation physique (les trois quarts du temps). En outre, les activités intenses ne sont pas pas majoritaires. Les activités modérées représenteraient moins du tiers du temps total d'activité physique. [148, 21, 162]

Influence de l'âge

Hormis les différences observées entre les filles et les garçons qui apparaissent dans les résultats précédemment décrits et qui montrent que les garçons sont globalement plus actifs que les filles, l'âge semble être un facteur important. L'adolescence est marquée par une diminution importante de la pratique d'activité physique. [220, 43, 193, 192, 246] Une étude britannique a objectivé une nette réduction de la pratique entre 11 et 18 ans. [194] Ce même phénomène a été identifié dans une étude européenne menée dans 4 pays. Si 97,5 % des enfants de 9 ans pratiquent au moins 30 minutes d'activité physique modérée ou intense (> 3 METs) par jour, ils ne sont plus que

ou encore à une consommation de 1 kcal par kg de poids et par heure.

62 % pour les filles et 82 % pour les garçons à atteindre cet objectif à 15 ans. [148]

2.3.2 Evolution au cours des dernières décennies

Les études portant sur l'évaluation de l'activité physique chez l'enfant et l'adolescent sont toutes relativement récentes. Il n'existe donc pas de données suffisamment anciennes pour pouvoir décrire l'évolution au cours des dernières décennies de la pratique de l'activité physique. Cependant, plusieurs éléments suggèrent que, depuis plusieurs années, le niveau d'activité physique des enfants diminue de façon régulière.

Les mutations et transformations de notre société se traduisent par la mise en place d'un contexte moins favorable à la pratique de l'activité physique. Les obstacles réels ou vécus à la pratique des activités physiques sont de plus en plus grands et, du fait de la mécanisation, l'environnement dans lequel nous vivons requiert de moins en moins de dépense énergétique. Les déplacements actifs sont de moins en moins fréquents et les activités sédentaires se généralisent. Hillman et al. ont montré, entre 1971 et 1990, un déclin très net du nombre d'enfants ayant la permission de se rendre seuls aux aires de jeux et, en revanche, une nette augmentation du nombre d'enfants se faisant conduire en voiture à l'école. [106] D'un autre côté, les loisirs inactifs, tels que la télévision, les jeux électroniques et vidéos, l'utilisation d'un ordinateur, ont considérablement augmenté ces dernières années, [68, 72] et le nombre d'heures consacrées aux jeux électroniques ou à Internet continue à croître régulièrement. [98, 116]

Il faut remarquer par ailleurs que si les apports énergétiques des enfants ont plutôt eu tendance à diminuer entre 1930 et 1980, la masse corporelle n'a pas varié, ce qui suggère que la dépense énergétique, et donc l'activité physique, s'est abaissée sur cette période. [79] Plusieurs analyses aux États-Unis et en Europe viennent à l'appui de cette hypothèse. [211, 166, 231] Même si une sous-estimation des apports alimentaires ne peut être éliminée, ces études indiquent une diminution de la dépense énergétique totale, et donc de celle liée à l'activité physique, et suggèrent que les enfants sont devenus plus

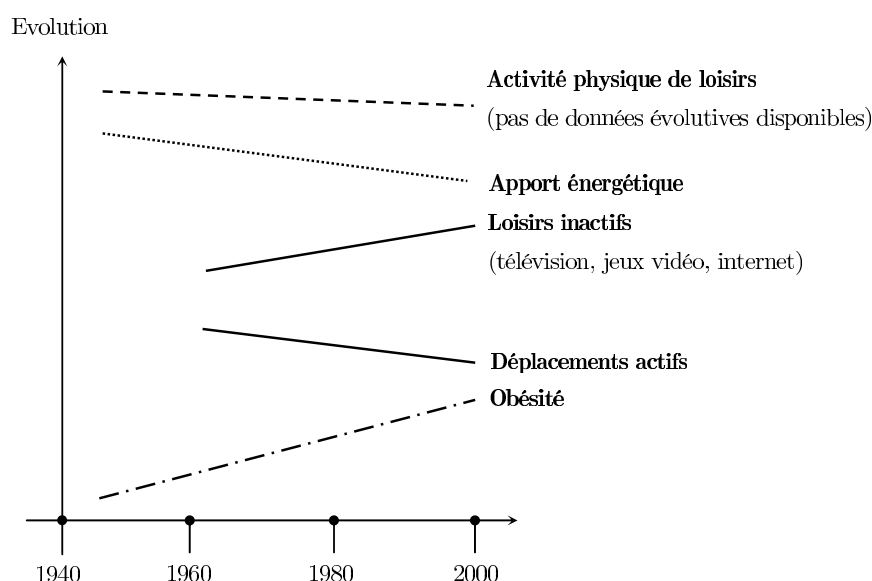


FIG. 2.2 – *Évolution du niveau d'activité physique chez les enfants et les adolescents. (Seules des tendances sont représentées – augmentation, diminution – et non pas des mesures quantitatives des variables au cours du temps.)*

sédentaires au cours de ces 60 dernières années. (Fig. 2.2)

2.4 L'activité physique : un facteur déterminant de l'état de santé

Chez l'adulte, il est bien établi que la pratique régulière d'une activité physique est associée à des bénéfices en terme de santé. A l'inverse, la sédentarité est associée à une mortalité totale plus élevée et au risque de présenter différentes pathologies parmi lesquelles le diabète de type 2, l'obésité, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et certains cancers.

Chez l'enfant, les données disponibles sont plus rares. Différents types de relations liant l'activité physique de l'enfant à l'état de santé du futur adulte peuvent être envisagées. [28] (Fig. 2.3) L'activité physique peut avoir des effets immédiats en terme de santé chez l'enfant (1). Sa pratique peut égale-

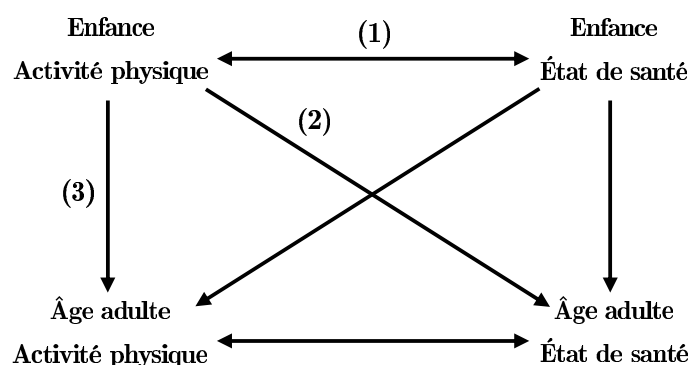


FIG. 2.3 – Relations hypothétiques entre l'activité physique et l'état de santé de l'enfant et de l'adulte. D'après [28]

ment avoir des conséquences sur la santé à l'âge adulte (2). Enfin, l'activité physique de l'enfant peut influencer sa pratique future en tant qu'adulte et ainsi son état de santé futur (3).

Diverses études ont permis d'établir que l'activité physique de l'enfant a des conséquences immédiates bénéfiques sur plusieurs aspects de sa santé comme la croissance, la maturation osseuse, la condition physique et l'état psychologique.

Aucune étude longitudinale chez l'enfant, suffisamment longue pour permettre d'établir une relation directe entre l'activité physique et la mortalité ou la morbidité à l'âge adulte, n'est disponible. Cependant, il est bien établi que l'activité physique de l'enfant prédit l'activité physique qu'il aura plus tard et en conséquence les bénéfices qu'il pourra en tirer. Par ailleurs, quelques études récentes indiquent que l'activité physique a un effet bénéfique chez l'enfant sur différentes composantes du syndrome métabolique qui font le lit des pathologies survenant à l'âge adulte. [239, 242]

2.4.1 Activité physique, état métabolique et risque cardiovasculaire

Chez l'adulte

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur les différentes composantes du syndrome métabolique sont bien établis chez l'adulte. De nombreuses études d'observation indiquent que la pratique régulière d'une activité physique est associée à un bénéfice pour l'état de santé. Ces données sont confortées par des études d'intervention dont des études de prévention secondaire chez le sujet coronarien.

Activité physique et obésité – Le niveau d'activité physique habituel est associé de façon inverse à l'obésité. De nombreuses études transversales indiquent en effet que les sujets ayant les niveaux d'activité physique les plus faibles ou la plus faible condition physique, témoin indirect du niveau d'activité physique habituel, ont un IMC et une masse grasse plus élevés. [216,169] La relation liant l'activité physique et la corpulence est de type dose-réponse et la quantité d'énergie dépensée au cours des activités physiques, plus que l'intensité des activités, apparaît déterminante.

Les études d'intervention indiquent que la pratique de l'activité physique ralentit la prise de poids ou protège contre la prise de poids avec l'âge. Indépendamment de ses effets sur le poids, elle modifie la composition corporelle en réduisant la masse grasse et en augmentant la masse maigre. En outre, l'activité physique favoriserait plus spécifiquement la réduction de la masse grasse abdominale. [203]

Activité physique, résistance à l'insuline et diabète de type 2 –

L'existence d'une relation inverse entre l'activité physique habituelle et la résistance à l'insuline et le risque de présenter un diabète de type 2 est bien établie. [216] Le risque relatif de développer un diabète de type 2 est trois fois plus élevé chez les hommes ayant une faible capacité cardiorespiratoire, comparés à ceux qui ont une capacité cardiorespiratoire élevée. Une étude menée chez des étudiants américains indique une diminution du risque de

diabète de type 2 de 6 % par tranche de 500 Kcal d'activité physique de loisirs par semaine. L'effet protecteur est plus marqué chez les sujets ayant une surcharge pondérale, une hypertension artérielle ou des antécédents familiaux de diabète. [104] L'effet préventif de l'activité physique vis-à-vis du risque de diabète de type 2 est partiellement expliqué par une diminution de la résistance à l'action de l'insuline. Des études transversales ont établi l'existence d'une relation inverse entre l'activité physique et l'insulinémie ou la sensibilité à l'insuline. [216] Les effets de l'activité physique sur la résistance à l'insuline sont cependant limités dans le temps et ils nécessitent, pour perdurer, une régularité de la pratique de l'activité physique.

Différents phénomènes induits par l'activité physique expliquent ces effets sur la résistance à l'insuline et le diabète de type 2. L'activité physique est associée à des modifications musculaires qui se caractérisent par une augmentation du nombre de fibres musculaires lentes de type 1, très sensibles à l'action de l'insuline et grandes utilisatrices d'acides gras libres, à l'inverse des fibres de type 2B. [245] Une augmentation de la capillarisation, favorisant l'apport de substrats énergétiques et l'action de l'insuline est également observée. [245] Le transport du glucose est amélioré par une translocation facilitée des transporteurs de glucose vers la membrane et par un effet aditif avec celui de l'insuline pour faciliter la pénétration du glucose dans les cellules musculaires. [245] Enfin, l'activité physique agit également par ses effets sur la composition corporelle et sur la masse grasse dont l'impact sur la résistance à l'insuline est établi.

Activité physique et profil lipidique – Les sujets entraînés, hommes et femmes, ont en moyenne des taux de HDL-cholestérol de 20 à 30 % supérieurs à ceux de sujets sains appariés sur l'âge mais sédentaires. Dans une méta-analyse portant sur 31 études randomisées, réalisées chez des sujets normo- et dyslipidémiques, l'activité physique induit, par rapport aux contrôles, une diminution significative des triglycérides plasmatiques, du cholestérol total et du LDL-cholestérol et une augmentation du HDL-cholestérol. [103] Dans des études cas-témoin, une diminution significative des triglycérides plasmatiques de 0,8 mmol/l, une augmentation du HDL-cholestérol de 0,05 mmol/l et une

diminution de la lipémie post-prandiale chez les sujets normo- et dyslipidémiques sont observées par rapport au placebo. L'activité physique régulière diminue également la lipémie post-prandiale.

Indépendamment de ses effets par son impact sur la composition corporelle et donc sur la libération d'acides gras par les adipocytes, l'activité physique augmente l'activité de la lipoprotéine lipase. Ceci est en partie lié à l'augmentation de la densité capillaire au niveau du muscle. [103]

Activité physique et pression artérielle — Différentes études indiquent que les sujets les moins actifs physiquement présentent un risque de développer une hypertension artérielle 1,3 fois plus élevé que les sujets les plus actifs. [216] Les études d'intervention indiquent une diminution de 6 à 7 mmHg des valeurs de pression artérielle chez les sujets normo- et hypertendus, sous l'effet de l'entraînement.

L'activité physique régulière contribue à réduire l'activité du système nerveux sympathique entraînant ainsi une diminution de l'activité du système rénine-angiotensine, impliqué dans l'élévation de la pression artérielle. Cette diminution de l'activité sympathique est notamment suggérée par des études portant sur la variabilité cardiaque. [38] D'autres mécanismes sont évoqués, comme une diminution des résistances artérielles périphériques par le biais d'une dilatation des vaisseaux. [167]

Activité physique et pro-thrombose — Une relation inverse de l'activité physique avec des facteurs de coagulation comme le fibrinogène est observée. L'activité physique réduit également l'agrégation plaquettaire. [216]

L'activité physique induirait la production de radicaux libres qui, en retour, entraîneraient une augmentation de la synthèse de la manganèse super oxyde dismutase (MnSOD), neutralisant les espèces oxygénées actives, ce qui éliminerait ainsi l'action toxique de ces radicaux et augmenterait la capacité antioxydante. Une diminution du PAI-1 et du fibrinogène expliquent également, en partie au moins, les effets anti-thrombogènes de l'activité physique. [62, 114]

Activité physique et état pro-inflammatoire — L'activité physique régulière est associée à une diminution de la production de cytokines comme l'IL6, le $\text{TNF}\alpha$, la CRP et une augmentation des taux de substances anti-inflammatoires comme l'IL4 et l'IL10. La capacité des cellules mononuclées de sujets pratiquant une activité physique de 2 heures 30 minutes par semaine à produire des cytokines anti-inflammatoires est en effet augmentée de 36 %, tandis que les taux de CRP et de cytokines pro-inflammatoires diminuent par rapport à des sujets contrôles. Les cytokines libérées proviennent des cellules mononuclées mais aussi des cellules musculaires. [222, 62, 60, 173] Ces effets seraient, en fait, secondaires à une libération de cytokines pro-inflammatoires de type $\text{TNF}\alpha$, IL1 β et IL6, qui, en retour, déclenchent la sécrétion de protéines anti-inflammatoires. D'ailleurs, la pratique de l'activité physique en aigü est associée à une libération d'IL6, qui favoriserait l'approvisionnement du muscle en glucides au fur et à mesure de l'épuisement de ses réserves de glycogène. [214]

Activité physique et risque cardiovasculaire — La pratique régulière d'une activité physique est associée à une réduction de la mortalité globale chez les sujets jeunes et âgés. Les sujets sédentaires ont un risque de mortalité au cours du suivi 1,2 à 2 fois plus élevé que les sujets plus actifs. Les données issues de plus de 50 études de cohortes indiquent clairement que l'activité physique, indépendamment de l'âge et du sexe, est fortement et inversement associée au risque de mortalité cardiovasculaire et au risque d'événements coronariens.

Expérimentalement, l'activité physique limite le développement de l'athérome lié à un excès de cholestérol. Chez l'homme, aucune donnée de prévention primaire n'est disponible. Cependant, des études longitudinales ont montré qu'un entraînement en endurance associé à un régime hypocholestérolémiant ou à une intervention sur d'autres facteurs de risque coronarien, pouvait ralentir la progression de lésions athéromateuses coronariennes. Cet effet est lié à l'impact de l'activité physique sur les différents facteurs de risque cardiovasculaire et sur le syndrome métabolique mais aussi à ses effets cardiaques propres sur la variabilité cardiaque et la vascularisation coronarienne

par exemple.

Chez l'enfant

Activité physique et obésité – Une relation inverse entre le niveau habituel d'activité physique des enfants (ou la capacité physique) et différents indicateurs d'obésité est retrouvée dans quelques études transversales. [242,218] À l'inverse, les comportements sédentaires (télévision, jeux vidéos...) sont associés à un risque plus élevé d'obésité. [68,197,134] Les études prospectives sont cependant peu nombreuses. Quelques études longitudinales d'observation et d'intervention indiquent qu'un niveau de sédentarité élevé favorise l'augmentation de l'IMC ou de l'adiposité. [197] Les relations entre niveau d'activité physique et évolution pondérale sont moins constantes. Une relation entre la condition physique ou l'activité physique évaluée par questionnaires et l'évolution de l'IMC ou de l'adiposité est rapportée dans une demi-douzaine d'études menée chez l'enfant ou l'adolescent. [148,242] L'étude des enfants de Framingham, une étude longitudinale sur le risque cardiovasculaire, portant sur 106 enfants âgés de 3 à 5 ans à l'inclusion, montre ainsi que les enfants dans le tertile d'activité physique le plus élevé ont, à l'âge de 11 ans, un IMC et une masse grasse sous-cutanée, évaluée à l'aide de la somme des plis cutanés, plus faibles que les enfants des deux autres groupes ($18,6 \pm 0,6$ vs $20,3 \pm 0,6$ kg/m² et $74,1 \pm 7,0$ vs $95,1 \pm 6,8$ mm respectivement pour le 3^e et le 1^{er} tertiles). [153] Même s'il est difficile de faire la part entre les effets de l'activité physique et ceux de l'alimentation dans les études d'intervention, les études qui ont essayé au mieux de ne pas intervenir sur les habitudes alimentaires des sujets indiquent un effet favorable de l'activité physique sur le poids. Ainsi, chez des enfants obèses âgés de 7 à 11 ans, un entraînement de 4 mois s'est traduit par une réduction du pourcentage de masse grasse, des taux de triglycérides et d'insuline plasmatiques, sans modification des facteurs alimentaires. [95]

Plusieurs aspects méthodologiques peuvent expliquer des résultats apparemment contradictoires selon les études. Ainsi, l'effet protecteur de l'activité physique vis-à-vis de la prise de poids n'est pas retrouvé dans trois

études, [148] où l'activité physique est évaluée sous forme de dépense énergétique mesurée à l'aide d'eau doublement marquée. Ces données semblent contredire l'existence d'une relation inverse entre l'activité physique et l'obésité chez l'adolescent. Cependant, l'utilisation de la technique de l'eau doublement marquée ne permet pas d'évaluer la pratique physique mais seulement de mesurer une dépense énergétique globale. Le type d'activité physique réalisée (son intensité par exemple) pourrait être déterminant. Or, à activité physique équivalente, les enfants obèses dépensent plus d'énergie que les autres. Par ailleurs, l'utilisation de l'IMC, marqueur imparfait de la composition corporelle, dans de nombreuses études est une seconde limite méthodologique.

Activité physique, résistance à l'insuline et diabète de type 2 –

Une relation entre le niveau d'activité physique et la résistance à l'insuline a été observée dans plusieurs études récentes, indépendamment de la masse grasse et de la distribution des graisses. [212, 187, 34, 39, 121] Les taux de glucose et d'insuline plasmatiques ont le plus souvent été utilisés pour mesurer la sensibilité à l'insuline. Une étude menée chez 357 enfants non diabétiques, âgés de 10 à 16 ans a montré que l'activité physique est inversement associée à la sensibilité à l'insuline mesurée par clamp euglycémique hyperinsulinémique. [212] La relation est plus nette chez les sujets ayant une pression artérielle au-dessus de la médiane. Ces résultats, qui ne sont pas modifiés par la prise en compte de l'IMC, du pourcentage de masse grasse, du tour de taille ou des lipides, suggèrent que, comme chez l'adulte, une augmentation de l'activité physique pourrait favoriser une réduction de l'incidence du diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents. Mais aucune étude prospective n'est disponible. [218]

Activité physique et lipoprotéines plasmatiques –

Les enfants et les adolescents qui sont physiquement actifs et ceux qui sont en meilleure condition physique ont en général des triglycérides plasmatiques moins élevés et un HDL-cholestérol plus haut. [28, 242, 12] Les modifications lipidiques observées avec l'âge et la maturation interfèrent avec ces relations, expliquant probablement les résultats négatifs de certaines études. Dans deux études pros-

pectives, l'étude du risque cardiovasculaire chez les jeunes Finlandais [75] et l'étude longitudinale d'Amsterdam, [241] les adolescents les plus actifs avaient des taux de HDL-cholestérol ou un rapport HDL-cholestérol/TG plus élevés à l'âge adulte. L'augmentation de la concentration plasmatique du HDL-cholestérol, qui découle d'un entraînement, est plus importante lorsque celui-ci s'accompagne d'une perte de poids ou chez les adolescents à risque, comme les obèses, les diabétiques et ceux ayant des antécédents familiaux de dyslipidémies. [28, 205, 218]

Activité physique et pression artérielle — Les effets bénéfiques de l'activité physique sur la pression artérielle ont essentiellement été démontrés chez les adolescents obèses et hypertendus. [205, 242, 218] Cet effet est plus important lorsque l'entraînement est associé à une perte de poids mais l'effet bénéfique de l'activité physique chez l'enfant n'est pas attribuable à la seule perte de poids. En revanche les études d'observation en population n'ont pas démontré de relation entre l'activité physique des enfants ou adolescents et leurs chiffres de pression artérielle systolique ou diastolique. Il est possible que les effets de l'activité physique s'exercent seulement chez les sujets présentant une hypertension artérielle et que la prévalence de celle-ci soit trop faible pour qu'un effet de l'activité physique ne soit décelable.

Activité physique et syndrome métabolique Une étude transversale récente [8], menée chez des enfants de 9 et 15 ans, montre que les sujets ayant au moins quatre paramètres dans le quartile le plus élevé parmi la pression artérielle, le taux de cholestérol, les triglycérides plasmatiques et le HDL-cholestérol, ont un IMC plus élevé et une condition physique moins bonne que les autres enfants.

2.5 Conclusion

De nombreuses études montrent que la pratique régulière d'une activité physique est bénéfique à l'état de santé. Cependant, chez l'enfant, encore plus que chez l'adulte, des interrogations demeurent quant à l'activité physique

optimale en terme de durée et d'intensité. Chez l'enfant, un effet favorable de l'activité physique sur le syndrome métabolique est très probable, ne serait-ce qu'en raison de son impact sur le poids et la composition corporelle. Très peu d'études permettant d'établir un effet direct sur les différentes composantes du syndrome métabolique, indépendamment des effets de l'activité physique sur la masse grasse, notamment en ce qui concerne les facteurs non classiques comme l'inflammation, sont disponibles.

Lipides, obésité et syndrome métabolique

3.1 Apports en lipides et obésité

L'obésité ne peut se développer qu'en situation d'excès d'apport énergétique par rapport aux dépenses. Cette situation est certes favorisée par la généralisation d'un comportement sédentaire. Cependant, certaines caractéristiques de notre alimentation pourraient également favoriser des apports énergétiques excessifs et une obésité, en particulier chez les sujets sédentaires ou prédisposés à prendre du poids. La disponibilité d'aliments agréables, facilement accessibles, à toute heure et en toutes circonstances, joue certainement un rôle. La taille des portions, les repas pris à l'extérieur de plus en plus fréquents ou certaines conduites alimentaires, comme la déstructuration des prises alimentaires et la déritualisation des repas, influencent incontestablement la prise alimentaire. Différentes études suggèrent que la composition nutritionnelle de l'alimentation, notamment la part et la composition des lipides, pourrait également favoriser un bilan énergétique positif.

3.1.1 Arguments épidémiologiques et expérimentaux

Quelles que soient les études expérimentales conduites sur des modèles animaux, toutes montrent que les animaux ayant un régime pauvre en graisses ne deviennent pas obèses, à l'exception de ceux qui présentent une forme

génétique d'obésité. En revanche, les animaux nourris avec une alimentation riche en graisses deviennent tous obèses, en dehors des animaux de certaines lignées particulières sur le plan génétique. [36, 35, 105] Une relation dose-réponse a même été observée chez des animaux exposés à différents niveaux d'apports en graisses alimentaires. [35]

Chez l'homme, les observations écologiques viennent à l'appui de l'hypothèse d'une relation positive entre le pourcentage de lipides dans l'alimentation et la prévalence du surpoids. Sur la base des données de consommation alimentaire et de prévalence de l'obésité chez des adultes issus de plus de 20 pays différents, il apparaît que les pays ayant la plus faible part de lipides dans l'alimentation présentent également une moindre prévalence du surpoids. C'est le cas de la Chine et de l'Inde, par exemple. À l'inverse, des pays comme les États-Unis et l'Australie se caractérisent par une proportion de lipides dans l'alimentation parmi les plus élevées et également par une prévalence du surpoids importante.

Du fait de sa teneur en lipides bien plus élevée que celle qui prévalait à l'époque des chasseurs-cueilleurs et même il y a quelques décennies, l'alimentation observée dans la majorité des pays pourrait contribuer à l'augmentation de la prévalence du surpoids. Alors que les recommandations sont de 30 à 35 % de graisses dans l'alimentation, plusieurs études européennes indiquent en effet que, chez les adolescents, 40 % de l'apport énergétique total est fourni par les lipides. [154, 165, 159, 69, 107] (Tab. 3.1)

Quelques études de migration des populations confortent l'hypothèse d'une implication de l'alimentation en général, et des lipides probablement, dans l'augmentation récente de l'obésité. Ainsi, la comparaison de 8 006 japonais ayant migré à Honolulu avec 2 183 japonais restés au Japon indique que les migrants ont une part de lipides dans l'alimentation plus élevée que celle des japonais restés au Japon. Ils ont également un IMC plus élevé. [36, 35] La limite de ces études est liée au fait qu'elles ne permettent pas totalement d'exclure le rôle de facteurs confondants tels que l'activité physique, le tabac ou la consommation d'alcool, probablement très différents entre les populations de japonais restés au Japon et celles ayant migré. Cela souligne tout l'intérêt des études prospectives telle que celle menée en Chine en 1989, chez

TAB. 3.1 – Apports nutritionnels chez les adolescents européens

Pays	Angleterre		Écosse		Suisse		A.N.C. ^a	
Année	1997		1997		1996			
Âge	de 16 à 17 ans		16 ans		de 15 à 16 ans		de 15 à 17 ans	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles
Effectif	573	824	153	234	14	14		
A.É.T. ^b (Kcal)	2794 ± 646	2156 ± 517	2591 ± 376	2018 ± 346	2754 ± 98	2023 ± 108	2780	2140
Protéines (% A.É.T.)	12,4 ± 2,4	12,4 ± 2,9	13,7 ± 1,5	15,0 ± 2,0	13,6	14,6	12,0	12,0
Graisses (% A.É.T.)	41,3 ± 4,8	41,7 ± 5,7	42,1 ± 3,6	41,6 ± 3,7	41,6	40,9	30-35	30-35
Glucides (% A.É.T.)	46,3	45,9	43,4 ± 3,2	42,4 ± 3,4	44,9	45,3	50-55	50-55
P/S ^c			0,36 ± 0,13	0,34 ± 0,11	0,5	0,4	1,0	1,0

^a Apport Nutritionnel Commandé^b Apport Énergétique Total^c Acides gras Polyinsaturés/Acides gras Saturés

des adultes âgés de 20 à 45 ans, suivis pendant 2 années et qui indique une relation positive entre la consommation de lipides en pourcentage de l'apport énergétique total et la prise de poids, tout en prenant en compte de nombreux facteurs confondants, tels que le tabac et les autres nutriments. [180,172]

Les études d'intervention montrent qu'une alimentation *ad libitum*, pauvre en lipides, s'accompagne d'une perte de poids, modeste mais significative, de 3 kg en 6 mois, secondaire à une diminution de l'apport énergétique spontané. De façon intéressante, parmi ces études, certaines ont été menées chez des individus de poids normal et avaient pour objectif principal la prévention de pathologies cardiovasculaires ou cancéreuses. Ceci permet d'éliminer à priori d'autres modifications comportementales restrictives, volontaires qui expliqueraient la perte de poids. [36,105]

Les manipulations expérimentales du contenu en lipides de l'alimentation, qui mettent en évidence une augmentation de la prise de poids lorsque le régime est riche en lipides, viennent à l'appui du rôle des lipides dans l'étiologie de l'obésité. [182,105,35] Stubbs a étudié les variations de la balance lipidique chez 6 hommes de poids normal, suivis pendant 7 jours en chambre calorimé-

TAB. 3.2 – Apports nutritionnels chez les adolescents européens (suite)

Pays	France		France	Allemagne	A.N.C. ^a	
Année	1989		1994	1992		
Âge	de 5 à 11 ans		14 ans	de 1 à 14 ans	de 15 à 17 ans	
	Garçons	Filles			Garçons	Filles
Effectif	280	221	92	350		
A.É.T. ^b (Kcal)	2097 (869-4040)	1917 (878-3712)			2780	2140
Protéines (% A.É.T.)	14,0 (5,5-23,8)	14,3 (7,4-23,5)	15,1	13,0	12,0	12,0
Graisses (% A.É.T.)	38,3 (18,5 - 59,6)	39,0 (20,4-60,4)	38,5	39,0	30-35	30-35
Glucides (% A.É.T.)	47,7 (28,3 - 76,0)	46,7 (26,6-68,3)	46,4	48,0	50-55	50-55
Graisses saturées (% A.É.T.)	16,5 (5,8-28,6)	16,9 (6,2-28,1)	16,0	18,0		
P/S ^c			0,4	0,3	1,0	1,0
Sucrose (% A.É.T.)			11,0	14,0		
Glucides complexes (% A.É.T.)	27,0 (9,1-53,2)	26,6 (8,0-44,1)				
Fibres (g/1000 kcal)			6,3	8,0		

^a Apport Nutritionnel Commandé^b Apport Énergétique Total^c Acides gras Polyinsaturés/Acides gras Saturés

trique et nourris *ad libitum* avec des alimentations ayant un pourcentage de lipides variable, ce à l'insu des sujets. Les résultats indiquent que les sujets nourris avec un régime contenant 20 % de lipides ont un bilan lipidique négatif et une perte de masse grasse. Le bilan lipidique et énergétique est équilibré lorsque le régime contient 40 % de lipides. Un bilan lipidique positif et une prise de poids sont observés pour le régime contenant 60 % de lipides. De façon intéressante, dans les trois cas, les sujets ont eu l'impression de manger à satiété et de ne pas modifier leur alimentation, alors que leurs apports énergétiques journaliers variaient selon les caractéristiques du régime. [182]

De nombreuses études permettent d'affirmer qu'une alimentation riche en lipides est susceptible de favoriser la prise de poids, même si elle n'explique certainement pas à elle seule l'évolution récente de la prévalence de l'obésité. Il est aujourd'hui admis que les lipides agissent en favorisant une surconsommation calorique mais peut-être aussi en raison d'un plus grand potentiel métabolique pour induire une prise de poids.

3.1.2 Des processus de régulation déjoués

Une prise alimentaire trompée

Le niveau des réserves énergétiques et plus globalement la composition corporelle sont soumis à des processus de régulation précis. La valeur réglée semble être la masse grasse. De nombreux mécanismes interviennent pour garantir le maintien d'une valeur de consigne. Brièvement, le système nerveux central contrôle la prise alimentaire et le niveau de dépense énergétique grâce à un réseau neuronal dans lequel sont impliqués de nombreux peptides et neurotransmetteurs. Le système nerveux central est informé du niveau des réserves énergétiques, notamment par la leptine, et module en retour la prise alimentaire et la dépense énergétique grâce à différents effecteurs neuronaux et hormonaux. [22]

Le contrôle de la prise alimentaire repas après repas est complexe. Les propriétés sensorielles des aliments, leur odeur, leur palatabilité, laquelle correspond à l'appréciation subjective du caractère plaisant de l'aliment, jouent un rôle déterminant dans la prise alimentaire. Ainsi, la palatabilité des aliments peut favoriser une surconsommation énergétique en limitant le rassasiement et en favorisant la poursuite de la prise alimentaire. [217] Or, la présence de lipides dans les aliments leur confère des propriétés sensorielles agréables.

De nombreux travaux démontrent qu'un autre facteur, la densité énergétique des aliments (contenu calorique en kcal ou kJ par gramme d'aliment) joue un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. En effet, la consommation d'un régime à haute densité énergétique est associée à une ingestion plus importante de calories que lorsque l'alimentation est de densité énergétique plus faible. [183] Des expériences démontrent que lorsque des alimentations ont des compositions en macronutriments fixes mais des densités énergétiques différentes (grâce à une teneur en eau variable), le volume d'aliments ingéré reste le même alors que les apports énergétiques sont proportionnels à la densité énergétique. [201, 200] Les ingesta semblent ajustés sur le volume des aliments et non pas sur leur contenu calorique. Le rassasiement survient donc après ingestion d'un volume relativement fixe d'aliments. Une alimentation de densité énergétique élevée entraîne par conséquent des

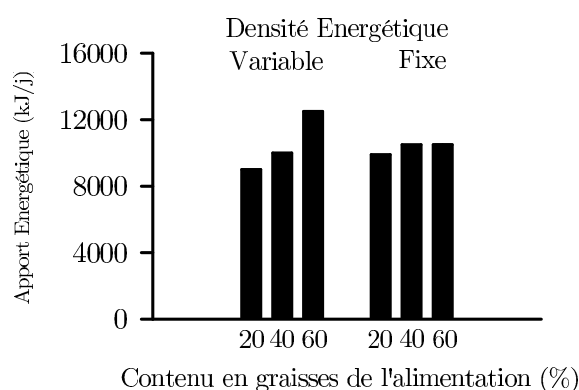


FIG. 3.1 – *Effets de l'apport en graisses et de la densité énergétique de l'alimentation sur l'apport alimentaire. Expérimentation 1 : contenu en graisses et densité énergétique variables; Expérimentation 2 : contenu en graisses variable mais densité énergétique fixe. [183]*

apports énergétiques plus élevés. Les aliments riches en lipides et la « junk food », ayant une densité énergétique élevée [154,183], sont ainsi susceptibles d'induire un apport énergétique excessif. Différents travaux chez l'homme ont confirmé que l'hyperphagie induite par la consommation d'un régime riche en lipides était en grande partie liée à sa densité énergétique élevée. [202,200,183] Dans l'un d'entre eux, quand l'augmentation de la part des lipides s'accompagne d'une augmentation de la densité énergétique, les apports énergétiques augmentent. En revanche, si la densité énergétique de l'alimentation est maintenue constante, les apports énergétiques restent stables en dépit d'une augmentation de la part des lipides dans l'alimentation. (Fig. 3.1)

Une oxydation mal adaptée

Le coût énergétique lié à l'utilisation, la transformation, l'oxydation et le stockage est moins important pour les lipides que pour les glucides. Ceci a un impact négligeable lorsque les dépenses compensent exactement les apports alimentaires. Cependant, lorsque les apports sont supérieurs aux dépenses, les calories en excès seront stockées de façon plus efficace, à moindre coût, si ce sont des lipides.

Un autre aspect du métabolisme lipidique, qui pourrait jouer un rôle et

favoriser la prise de poids, repose sur le fait que notre capacité de stockage des glucides sous forme de glycogène est limitée (ce qui se traduit par une adaptation rapide de l'oxydation glucidique, lors d'une modification importante des apports en glucides). En revanche, nos possibilités de stockage des lipides sont quasi illimitées et notre capacité à augmenter l'oxydation lipidique en réponse à une augmentation des apports alimentaires en lipides est quant à elle limitée.

Selon le modèle de Flatt, [86] les variations du rapport du pourcentage de lipides oxydés sur le pourcentage de glucides oxydés, qui peut se mesurer par le quotient respiratoire (QR) au cours des 24 heures, sont proportionnelles au rapport des stocks de ces deux nutriments (SQ) : $QR=a.SQ$ (a fixe pour un individu donné, dans un environnement donné). En situation d'équilibre énergétique, QR est égal au quotient alimentaire (FQ). Lors d'une augmentation aiguë des apports en lipides, FQ diminue. Pour rétablir l'équilibre de la balance énergétique, QR doit diminuer. Autrement dit, le pourcentage de lipides oxydés doit être plus élevé. Selon Flatt, les variations de QR étant proportionnelles à celles du SQ, l'augmentation de l'oxydation des lipides ne peut se faire qu'à la faveur d'une augmentation des stocks de lipides ou d'une réduction des stocks de glycogène. Ainsi, dans la plupart des cas, selon ce modèle, une augmentation des apports alimentaires en lipides induira une prise de masse grasse, nécessaire à l'obtention d'un nouveau point d'équilibre.

Récemment, Flatt, sur la base du même modèle, a montré que des apports glucico-lipidiques modérément excessifs (« junk food » par exemple), de l'ordre de 100 Kcal, ou effectués entre les repas, favorisaient une augmentation des stocks de glycogène avec en conséquence, lorsque les apports alimentaires en lipides augmentent aussi, la nécessité d'augmenter encore plus la masse grasse pour équilibrer la balance énergétique. A l'aide de ce modèle, Flatt parvient à expliquer que malgré la diminution modérée de la contribution des lipides à l'apport énergétique total des populations notée ces dernières années (apport qui reste néanmoins élevé), la prévalence de l'obésité continue à augmenter. [213]

Interaction avec l'activité physique

Plusieurs études suggèrent que l'adaptation métabolique (notamment l'oxydation des lipides) à une alimentation riche en lipides est beaucoup plus lente chez des individus inactifs [35] et que les effets délétères des lipides sur le poids, sont plus marqués chez ces individus. [127,230] Ainsi, dans une étude de cohorte menée sur 6 années, le gain de poids a été associé à l'apport en lipides uniquement chez les sujets présentant un niveau d'activité physique faible. [127] Une étude expérimentale confirme que l'inactivité physique et l'alimentation agissent en synergie pour induire une balance énergétique positive. [160] Dans cette étude, portant sur 8 hommes de poids normal, la dépense énergétique et l'oxydation des substrats ont été mesurées pendant 2 jours, en chambre calorimétrique, à 4 occasions : alimentation *ad libitum* contenant 35 % de lipides, avec ou sans activité physique (PAL de 1,6), alimentation *ad libitum* contenant 60 % de lipides, avec ou sans activité physique. Dans le cas d'une alimentation contenant 35 % de lipides, les actifs ont une balance énergétique équilibrée alors qu'elle est faiblement positive chez les sédentaires. (Fig. 3.2) L'augmentation de la part des lipides dans l'alimentation se traduit par une balance énergétique positive dans les deux cas, mais de façon plus importante chez les sédentaires que chez les actifs. Ceci peut être en partie expliqué par le modèle de Flatt, présenté plus haut. La diminution des stocks de glycogène induite par l'exercice physique est un élément d'explication. Une amélioration de l'oxydation des lipides à l'occasion de l'activité physique régulière par d'autres mécanismes est également possible.

De nombreuses données indiquent ainsi que la part des lipides dans l'alimentation joue un rôle dans la prise de poids. Elle n'explique cependant pas à elle seule l'augmentation de l'obésité observée actuellement, d'autant qu'il semble bien qu'elle ait peut-être diminuée cette dernière décennie. [166, 143, 164, 165, 25] D'autres facteurs alimentaires, et notamment la qualité des acides gras, pourraient être également importants.

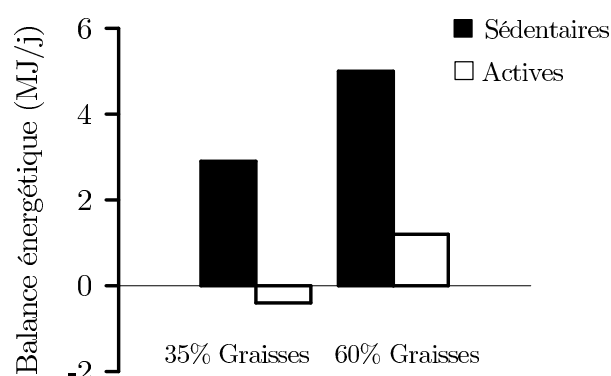


FIG. 3.2 – *Effets des graisses alimentaires (densité énergétique) et de l'inactivité physique sur la balance énergétique.* [230]

3.2 Composition en acides gras, obésité et syndrome métabolique

Notre alimentation s'est considérablement transformée ces dernières décennies. L'évolution de l'offre alimentaire et de nos choix se solde entre autres par un déséquilibre des différentes familles d'acides gras dans l'alimentation. La consommation de viande et de fromage a augmenté, celle de céréales diminué, et si l'utilisation domestique de graisses animales ajoutées a baissé au profit des graisses végétales, la consommation de plats tout préparés et de « junk food » ainsi que les repas pris à l'extérieur favorisent un apport d'acides gras saturés (AGS) élevé aux dépens des acides gras polyinsaturés (AGPI) et monoinsaturés (AGMI). Cette évolution explique que certains acides gras essentiels, aux premiers rangs desquels l'acide linoléique, (C18 :2 n-6) et l'acide linolénique (C18 :3 n-3) sont apportés en moindre quantité ou dans une proportion inadéquate (la rapport n-6/n-3 recommandé est de 5). La faible consommation de poisson et la modification du type de nourriture (plus riche en n-6), fournie aux animaux d'élevages (bovins, poissons, volailles), avec un impact sur les caractéristiques des productions, (lait, oeufs) en sont des éléments d'explication.

L'analyse de l'alimentation de l'âge de pierre indique une ingestion quotidienne de 81 g de lipides (dont 30 g de lipides animaux et 51 g de lipides

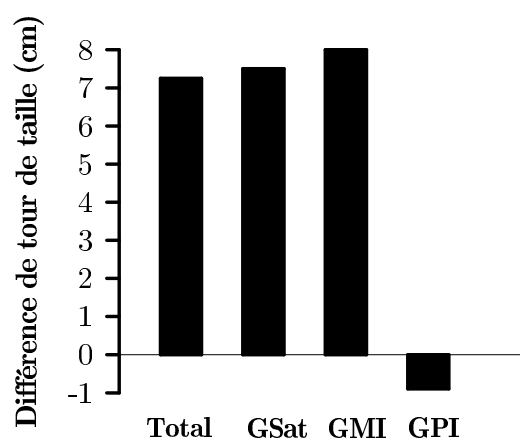


FIG. 3.3 – Différences moyennes des tours de taille entre les quartiles supérieurs et inférieurs d'apports alimentaires en graisses totales, saturées (GSat), monoinsaturées (GMI) et polyinsaturées (GPI), dans un échantillon de 128 hommes de l'étude Québec Family. [76]

végétaux), soit 25 % de l'apport énergétique total, estimé à 3 000 Kcal. Le rapport AGPI/AGS était alors de 1,4 et le rapport n-6/n-3 de 2. L'alimentation occidentale, plus riche en lipides, se caractérise par un rapport AGPI/AGS compris entre 0,4 et 0,6 et un rapport n-6/n-3 de 8 à 20 selon les études. [56,207,42] (Tab. 3.1)

Une étude française, menée chez des adolescents de 14 ans, indique un rapport AGPI/AGS de 0,33 pour les garçons et de 0,40 pour les filles. [67]

3.2.1 Les arguments épidémiologiques

Composition en acides gras et obésité

Un lien entre l'apport alimentaire en graisses saturées et le statut pondéral est suggéré par plusieurs études épidémiologiques chez l'adulte. [230,229] Dans un groupe de 128 hommes de l'étude Québec Family, une consommation élevée de graisses saturées ou monoinsaturées (en pourcentage) est associée à un tour de taille plus élevé. [76] (Fig. 3.3)

Quelques études d'intervention, menées sur de petits échantillons, indiquent qu'une augmentation de la part des acides gras polyinsaturés dans

l'alimentation s'accompagne d'une réduction de la masse grasse. [230, 55] Chez l'adolescent, très peu d'études concernent la relation entre la qualité des acides gras de l'alimentation et l'obésité. Une seule étude rapporte toutefois une diminution du rapport AGPI/AGS des lipides plasmatiques (témoin indirect de la qualité des lipides alimentaires) chez des adolescents obèses comparés à des adolescents de poids normal. [66]

Composition en acides gras et résistance à l'insuline

Une relation entre la composition en acides gras et la résistance à l'insuline est bien établie chez l'animal. Des expérimentations indiquent que les graisses saturées favorisent une résistance à l'insuline tandis que les acides gras polyinsaturés, et notamment ceux de la famille n-3, augmentent la sensibilité à l'insuline. Les AGMI auraient un effet négatif moindre que les AGS sur la sensibilité à l'insuline.

Si, de façon globale, il a été montré que les lipides étaient impliqués dans l'apparition d'une résistance à l'insuline chez l'homme, [125] plusieurs études transversales indiquent que, plus précisément, l'apport en graisses saturées est associé à une résistance à l'insuline. Le taux plasmatique d'insuline est associé positivement à l'apport alimentaire en graisses saturées et négativement à l'apport en graisses polyinsaturées. [191, 248, 132] Les résultats des études longitudinales vont également dans ce sens. L'évaluation et le suivi de la composition en acides gras du sérum chez des hommes finlandais durant quatre années indiquent que les sujets consommant une proportion plus élevée d'AGPI et notamment d'acide linoléique présentent une insulino-résistance plus faible et un risque de développer un diabète moins élevé, ainsi qu'une augmentation du taux d'insuline plus faible au cours du suivi. [123]

Afin de déterminer si une relation de cause à effet existe entre la composition en acides gras de l'alimentation et l'action de l'insuline, des études d'intervention ont été menées. Dans l'étude KANWU qui a concerné 162 individus sains, une alimentation isoénergétique contenant une proportion élevée d'acides gras soit saturés soit monoinsaturés a été fournie pendant 3 mois aux sujets. [249] A l'issue de cette étude, la sensibilité à l'insuline apparaît

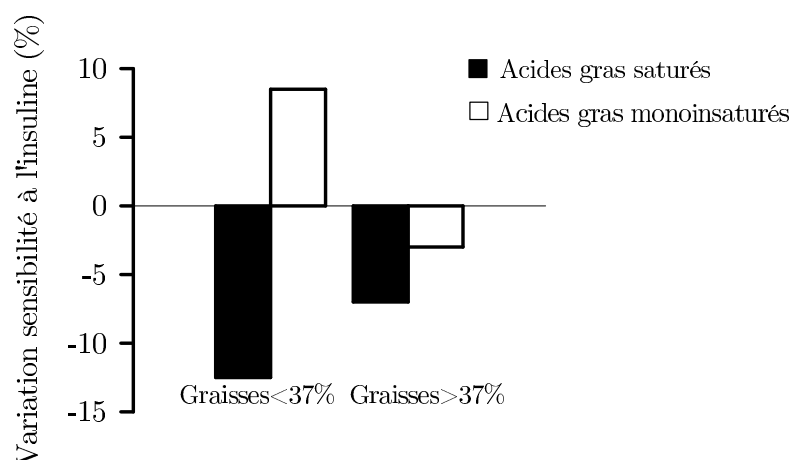


FIG. 3.4 – *Effets d'un changement de la composition en acides gras de l'alimentation sur la sensibilité à l'insuline, en relation avec l'apport total en graisses.* [249]

associée négativement à l'apport en graisses saturées et positivement à l'apport en graisses monoinsaturées. Pour un apport en graisses supérieur à 37 % de l'apport énergétique total, la sensibilité à l'insuline diminue, qu'il s'agisse de graisses saturées ou monoinsaturées, avec une réduction cependant plus forte dans le cas des graisses saturées. (Fig. 3.4) D'autres études corroborent cette observation et précisent que l'enrichissement de l'alimentation en AGPI améliore également la sensibilité à l'insuline par rapport à un enrichissement en acides gras saturés. [248]

Chez l'enfant, aucune donnée n'est disponible.

Composition en acides gras et lipides

L'impact de la composition en acides gras sur les lipides a été étudié dans de nombreuses études d'observation et d'intervention. L'effet délétère des acides gras saturés, notamment des acides palmitique et myristique et des acides gras trans, sur le taux de LDL-cholestérol est bien établi. Le remplacement isocalorique d'AGS par des AGPI (5 % des apports énergétiques) s'accompagne d'une diminution du cholestérol de 0,13 mmol/l et du LDL-cholestérol de 0,11 mmol/l. La nature des acides gras modifie assez peu le taux

de HDL-cholestérol. Une diminution du HDL-cholestérol semble cependant favorisée par les acides gras trans. Les acides gras saturés favorisent également la production de VLDL, alors qu'une alimentation enrichie en AGMI s'accompagne d'une diminution des VLDL et de la triglycéridémie. En dehors de leurs effets sur les taux de lipides, les AGS alimentaires favorisent l'oxydation des LDL, leur conférant un pouvoir athérogène plus élevé. Les LDL ont une susceptibilité diminuée à l'oxydation lorsque l'alimentation est plus riche en AGMI. En revanche, elle est augmentée lorsque le rapport AGPI/AGS est supérieur à 1.

Chez l'adolescent, aucune étude ne s'est intéressée à la relation entre la composition en acides gras du plasma et le profil lipidique.

Composition en acides gras et hypertension

La composition en acides gras du sérum a été mise en relation avec les niveaux de pression artérielle par des études à la fois transversales et longitudinales chez l'adulte. Dans l'étude ARIC, l'incidence de l'hypertension artérielle à 6 ans est associée positivement à la proportion d'AGS et inversement au rapport AGPI sur AGS. [269, 248]

Chez l'enfant, aucune donnée n'est disponible.

Composition en acides gras et inflammation ou hémostasie

D'autres aspects comme l'inflammation, la fonction endothéliale, le processus athérogène sont influencés par la composition en acides gras de l'alimentation et du plasma. Plus qu'une catégorie d'acides gras, certaines familles d'AGPI ou certains acides gras essentiels semblent être déterminants et seront détaillés plus loin.

La relation de la composition en acides gras du plasma avec l'inflammation n'a pas été étudiée chez l'adolescent.

Composition en acides gras et syndrome métabolique

Chez l'adulte, une étude menée chez 97 hommes montre que la composition en acides gras des triglycérides est associée à plusieurs des composantes

du syndrome métabolique. Plus particulièrement, l'acide gamma-linolénique est associé négativement aux triglycérides plasmatiques, à la pression artérielle et positivement au HDL-cholestérol. [237]

Chez l'adolescent, une seule étude, concernant les relations de la composition en acides gras du plasma et le syndrome métabolique, est disponible. [64] Elle indique que les adolescents présentant un syndrome métabolique ont une proportion d'AGS plasmatiques plus importante que ceux ne présentant pas de syndrome métabolique.

3.2.2 Les mécanismes impliqués

Seuls seront détaillés les mécanismes qui sont plus directement impliqués dans la genèse du syndrome métabolique : les effets sur la prise de poids et la localisation de la graisse et ceux sur la résistance à l'insuline.

Prise de poids et distribution de la graisse

En théorie, la qualité des acides gras peut interférer avec la balance énergétique en agissant à plusieurs niveaux : la prise alimentaire, l'orientation métabolique des acides gras (oxydation ou stockage) et ainsi la composition corporelle, la thermogénèse mais également plus directement au niveau adipocytaire (différenciation et prolifération). Des études expérimentales mais aussi quelques études d'intervention chez l'homme suggèrent que la qualité des acides gras interfère avec les trois premiers mécanismes de régulation. [230, 229] Une étude menée chez un très petit nombre de sujets suggère en effet que la consommation d'une alimentation caractérisée par un rapport AGPI/AGS élevé pourrait être associée à une augmentation du métabolisme de repos, de l'oxydation des graisses et de la thermogénèse. [230, 76]

Une capacité d'oxydation et une lipolyse variables selon les acides gras — Après ingestion, les graisses insaturées seraient plus facilement oxydées que les AGS. Cela a été démontré dans quelques études expérimentales menées chez le sujet sain avec des isotopes stables. 24 heures après l'ingestion d'un mélange d'acides gras marqués, la proportion d'AGS oxydée était

plus faible que celle des acides gras insaturés. Cela favoriserait l'orientation vers le stockage des AGS. [229] En outre, une fois stockés dans le tissu adipeux, les AGS seraient moins facilement mobilisés en réponse à un stimulus lipolytique, comparés aux acides gras insaturés. [229]

Effets antagonistes sur la prise alimentaire — Chez des souris nourries avec un régime riche en AGPI, une augmentation de l'activité neuronale de la zone ventromédiane de l'hypothalamus, centre de la satiété, est observée. L'effet des AGS serait plus controversé avec peut-être même un effet antagoniste. En effet, une alimentation riche en AGS est associée, chez les souris, à une suppression de l'activité du centre de la satiété ventromédian et à une activation neuronale de la zone dorsoventrale de l'hypothalamus, centre de la faim. [256,229] Comme le glucose, les acides gras agissent au niveau de centres de la satiété. Il est possible que les AGS aient un impact différent de celui des AGPI au niveau de ces centres. Les mécanismes impliqués ne sont toutefois pas clairs. Un mécanisme indirect est également envisageable : des taux circulants de leptine plus élevés ont été observés dans le cas d'une alimentation enrichie en AGPI, comparée à une alimentation enrichie en AGS. [229]

Résistance à l'insuline et intolérance au glucose

Une proportion élevée d'AGS dans les membranes cellulaires, dont la composition reflète la composition plasmatique et alimentaire en acides gras, est généralement associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline. Une altération à la fois de la fixation de l'insuline à son récepteur et de son action a été mise en cause par des études *in vitro*. L'impact de la qualité des acides gras alimentaires sur la sensibilité à l'insuline est confirmé *in vivo*. Les rats nourris avec une alimentation riche en AGS ou monoinsaturés développent une résistance à l'insuline au niveau de plusieurs tissus, comparés aux rats recevant une alimentation riche en AGPI. Au niveau du muscle, les acides gras agiraient sur la translocation et l'activité du transporteur GLUT4 du glucose et activeraient la protéine kinase C.

Par ailleurs, la lipotoxicité pancréatique des acides gras circulants en grande quantité, qui se traduit par une diminution de la sécrétion insuli-

nique par les cellules bêta et par une apoptose accrue, pourrait être plus importante pour les AGS que pour les acides gras insaturés. [136]

3.3 Rôle spécifique des AGPI n-6 et n-3

3.3.1 Compétition entre deux familles d'acides gras essentiels

Les AGPI des familles n-6 et n-3 sont structurellement différents. Les deux principaux membres de ces familles sont respectivement l'acide linoléique (18 : 2 n-6) et l'acide linolénique (18 : 3 n-3). Ces deux acides ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent donc être fournis par l'alimentation. Ils sont dits acides gras essentiels et sont les précurseurs de chaînes de réactions de désaturation et d'élongation le long desquelles sont formés d'autres acides gras dont l'acide arachidonique de la famille n-6, les acides éicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) de la famille n-3. (Fig. 3.5)

Ces réactions ont lieu en parallèle, essentiellement dans le foie. Les enzymes impliquées sont identiques pour les deux familles, ce qui confère à ces deux familles d'acides gras la particularité d'être en compétition sur le plan métabolique. Cela signifie qu'il est important de considérer non seulement les apports absolus mais aussi les quantités relatives des précurseurs de ces deux voies. Cette nuance est renforcée par le fait que les produits intermédiaires et finaux de ces voies de synthèse des deux familles d'AGPI ont des effets différents, voire antagonistes : toute modification de leur rapport, du fait d'apports alimentaires différents ou d'une action privilégiant l'une de ces deux voies, aura des conséquences sur les effets finaux de ces acides gras.

3.3.2 Effets spécifiques des acides gras n-6 et n-3

Acides gras n-6

Cette famille d'acides gras a fait l'objet d'un vif intérêt en raison d'effets bénéfiques potentiels sur le poids, notamment pour la famille des isomères de l'acide linoléique (CLA), précurseur de la famille des acides gras n-6. Sur

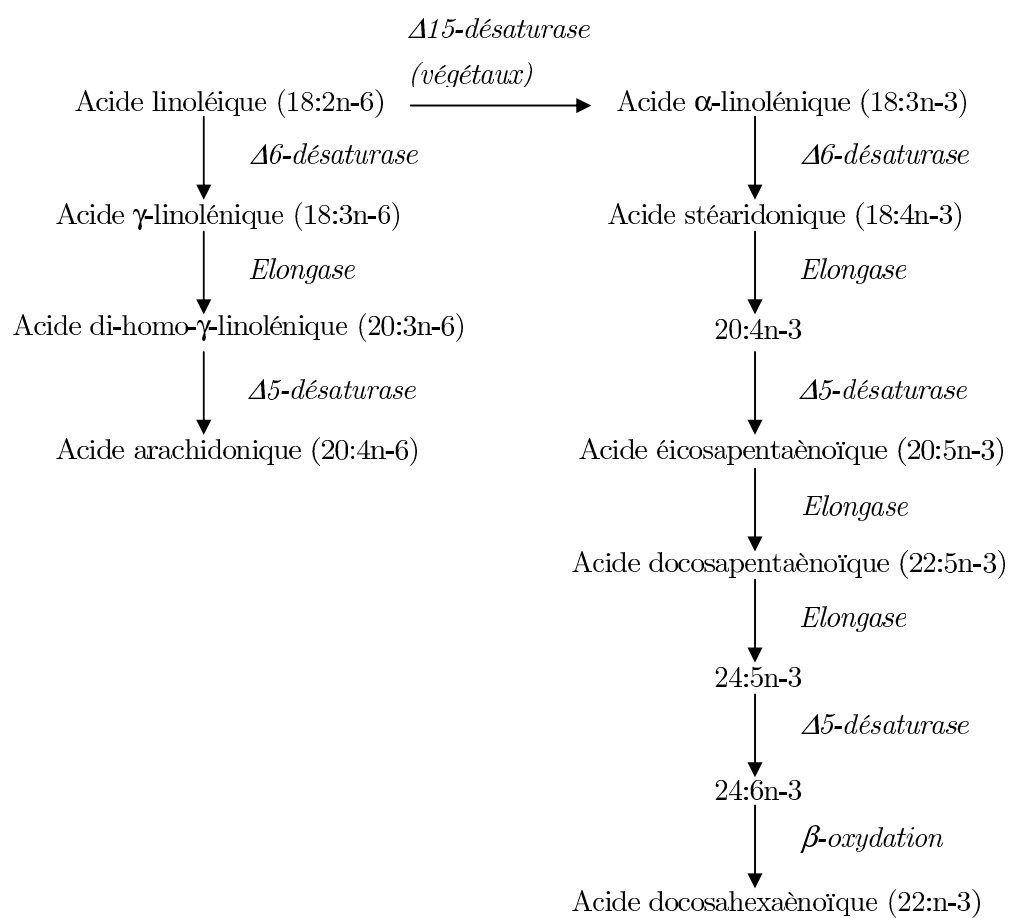


FIG. 3.5 – Chaînes de conversion des acides linoléique et linolénique

le plan épidémiologique, quelques études ont montré un effet favorable des AGPI n-6 alimentaires sur certaines composantes du syndrome métabolique. Il faut noter que leur composition reflète aussi indirectement la consommation d'AGPI dont les effets bénéfiques sont bien connus. Les études expérimentales menées chez l'animal et chez l'homme ont récemment été revues. Chez ce dernier, il s'agit d'études de supplémentation en CLA, menées en double-aveugle. L'apport en CLA varie de 1,4 g/jour à 6,8 g/jour selon les études. Les résultats chez l'homme sont mitigés, un effet indésirable sur la résistance à l'insuline étant notamment observé.

CLA et poids – Une réduction de 60 % de la masse grasse est observée chez des souris nourries avec un régime contenant 0,5 % de CLA, cet effet étant essentiellement attribué à l'isomère trans-10, cis-12 de l'acide linoléique. Aucune des études menées chez l'homme n'a permis de mettre en évidence de réduction significative du poids. Deux études seulement ont indiqué une diminution très faible de la masse grasse. [124,233]

CLA et profil lipidique – Quelques études chez le rat et le hamster suggèrent qu'une supplémentation en CLA est associée à une réduction du cholestérol plasmatique. Un tel effet est observé pour l'isomère trans-10, cis-12 mais pas pour l'isomère cis-9, trans-11. Chez l'homme, aucune étude de supplémentation en CLA n'a permis d'identifier un tel effet sur le cholestérol plasmatique. [233]

CLA et résistance à l'insuline – Une importante augmentation du taux d'insuline et l'apparition d'une résistance à l'insuline sont observées chez des souris supplémentées en CLA et notamment en l'isomère trans-10, cis-12. Ces résultats ont été retrouvés chez l'homme, suggérant un effet indésirable des CLA sur l'action de l'insuline. [124,233]

Acides gras n-3

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent un effet bénéfique des huiles de poisson et du poisson, qui pourrait être lié aux acides gras n-3 conte-

nus dans ces aliments. Ainsi, par exemple, les Inuits du Groenland, dont la consommation en poisson est importante, ont de façon inattendue peu de maladies cardiovasculaires et de diabète, malgré une forte consommation de lipides. [37] L'effet bénéfique des acides gras n-3 est observé dans des études expérimentales chez l'animal et a été retrouvé dans les études d'intervention menées chez l'homme. Des actions favorables sur la résistance à l'insuline mais également sur l'inflammation, la fonction vasculaire et le processus d'athérosclérose, per se, ont été suggérées pour expliquer l'effet bénéfique des acides gras n-3. [221, 42]

Acides gras n-3 et résistance à l'insuline – Les études menées chez l'animal ont montré un effet protecteur des acides gras n-3 sur la résistance à l'insuline. Les rats nourris avec une alimentation riche en graisses développent une résistance à l'insuline tandis que ceux nourris avec une alimentation riche en graisses de type n-3 ne présentent pas d'altération de la sensibilité à l'insuline. Chez l'homme, un effet bénéfique des acides gras n-3 a tout d'abord été identifié chez des sujets avec des taux de triglycérides élevés. Les résultats d'études d'intervention plus récentes, menées chez des sujets sains, sont également en faveur d'un impact favorable des acides gras n-3 sur la sensibilité à l'insuline. [37, 70] En revanche, cet effet favorable est moins clair chez le diabétique.

Acides gras n-3 et inflammation – La capacité de l'EPA et du DHA à inhiber la production de $\text{TNF}\alpha$ par les monocytes humains a été montrée par des études de culture cellulaire. Chez des rats brûlés, nourris par voie parentérale, avec une alimentation enrichie en huile de poisson, les taux de $\text{TNF}\alpha$ et d'IL6 dans le sérum sont diminués, comparés à ceux des mêmes rats nourris avec une alimentation enrichie en acides gras n-6. [40] De nombreuses études de supplémentation en huile de poisson chez l'homme ont mis en évidence une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires de type $\text{TNF}\alpha$ et IL1, à la fois dans le plasma et dans différentes cellules isolées, comme les macrophages, les lymphocytes et monocytes, ou les cellules endothéliales. [40, 37, 41, 255, 61] Une supplémentation journalière chez l'homme

de l'alimentation avec 2,4 g d'un mélange de DHA et EPA est associée à une moindre production de $\text{TNF}\alpha$ et d'IL6 par les cellules mononuclées. [40]

Acides gras n-3 et fonction vasculaire – Il y a plusieurs années déjà qu'il a été montré que la culture de macrophages de souris en présence d'acides gras n-3 entraînait une diminution de la capacité de ces macrophages à se fixer sur une surface. La culture de cellules humaines a abouti à des conclusions similaires et a permis de mettre en évidence la diminution de l'expression de molécules d'adhésion, comme la sélectine, ICAM-1 et VCAM-1, en présence d'acides gras n-3. Les études d'intervention qui ont suivi ont montré qu'une supplémentation de l'alimentation avec de l'huile de poisson aboutissait à une moindre expression de ces mêmes molécules d'adhésion à la surface de monocytes. [40, 42, 255]

Hormis cet impact sur les molécules d'adhésion, d'autres actions des acides gras n-3, relatives au processus d'athérosclérose, ont été identifiées suggérant que ces acides pourraient intervenir non seulement sur la progression de l'athérosclérose, mais aussi sur la survenue d'accidents aigus. [42] La capacité des acides gras n-3 à empêcher la migration des leucocytes vers l'intima de l'endothélium des vaisseaux et l'infiltration de la plaque de thrombose par les macrophages, à inhiber la production d'oxide nitrique (impliqué dans le stress oxydatif), joue probablement un rôle déterminant.

Acides gras n-3 et risque cardiovasculaire – Des études à la fois épidémiologiques et cas-témoin ont montré que la consommation de poisson ou d'acides gras n-3 réduisait le risque cardiovasculaire. Par exemple, une étude finlandaise, menée chez 415 adultes, en 1995, a permis de montrer une association inverse de la consommation de poisson avec la mortalité totale et cardiovasculaire après 5 années de suivi. [42] Plus récemment, une étude a été menée chez 11 000 adultes italiens ayant fait un infarctus. Une supplémentation journalière en acides gras n-3 (0,885 g d'un mélange de DHA et EPA) est associée à une réduction de 30 % de la mortalité cardiovasculaire après 3,5 années par rapport aux sujets témoins. [42] Il est possible qu'une partie des effets des acides gras n-3 sur les paramètres métaboliques et le

risque cardiovasculaire soit expliquée par ses effets sur l'inflammation. Cela est suggéré par différentes études ayant examiné l'impact des acides gras n-3 sur le risque cardiovasculaire de sujets présentant des statuts inflammatoires différents. L'une d'elles a montré qu'une meilleure sensibilité à l'insuline était observée lors d'une supplémentation en acides gras n-3 uniquement chez les sujets présentant un statut inflammatoire élevé. [37] Un effet cardiaque protecteur direct de ces acides gras n-3 est bien établi (diminution des troubles du rythme).

3.3.3 Signification du rapport n-6/n-3

Les acides gras n-6 et n-3, présents en proportions variables dans les végétaux et leurs huiles, sont apportés de façon inégale par l'alimentation actuelle. Les huiles utilisées en cuisine sont souvent riches en acides gras de type n-6. La composition des viandes, poissons, oeufs et laitages s'est enrichie en acides gras n-6 en raison de modifications de l'élevage industriel. De façon générale, notre alimentation fournit davantage d'acides gras n-6 que d'acides gras n-3. En moyenne, les adultes britanniques consomment de 9,3 à 13,5 g par jour d'acide linoléique et de 1,2 à 1,7 g par jour d'acide linoléique. [42]

Cette évolution n'est probablement pas sans conséquences puisque – nous l'avons vu – globalement, les effets des acides gras de la famille n-6 et notamment de l'acide linoléique sont moins favorables que ceux associés aux acides gras n-3. Des effets antagonistes de ces deux familles sont même suggérés sur la résistance à l'insuline puisque l'acide linoléique pourrait favoriser une résistance à l'insuline chez les sujets à risque, contrairement aux acides gras n-3. Par ailleurs, les chaînes de formation des acides gras des familles n-6 et n-3 sont en compétition, ce qui conditionne l'effet dominant de l'apport alimentaire en graisses polyinsaturés.

Sur le plan épidémiologique, le rapport n-6/n-3 de l'alimentation ou du plasma est inversement associé à la sensibilité à l'insuline ou le risque de présenter un diabète. [229] L'impact favorable du rapport n-6/n-3 est expliqué par les effets propres des deux catégories d'acides gras, mais également leurs interactions et leurs interdépendances.

3.3.4 Les mécanismes impliqués

Modulation de l'oxydation lipidique

Des études d'intervention chez l'homme ont mis en évidence une augmentation de l'oxydation des lipides à la suite d'un enrichissement de l'alimentation en acides gras n-3. Un apport de 6 g par jour d'huile de poisson pendant 3 semaines chez des sujets sains, étudiés 6 heures après charge orale de glucose, induit une augmentation de 35 % de l'oxydation des lipides. Un tel effet pourrait contribuer à expliquer l'action protectrice des acides gras n-3 vis-à-vis de la résistance à l'insuline. [70, 97] L'impact potentiel de cet effet sur la balance énergétique et le risque de prise de poids n'est pas établi.

Sensibilité à l'insuline

Chez des rats, les AGPI n-3 ont un effet protecteur vis-à-vis de l'apparition d'une résistance à l'insuline consécutive à un régime alimentaire riche en graisses. Cela est expliqué à l'échelle moléculaire par un effet protecteur vis-à-vis de la diminution de l'activité de la PI3 kinase, de la réduction du nombre de transporteurs GLUT4 au niveau du muscle et d'une moindre expression de ce même transporteur au niveau des adipocytes. Par ailleurs, les AGPI n-3 inhiberaient l'activité et l'expression de la glucose-6-phosphatase hépatique ce qui empêcherait la production excessive de glucose hépatique induite par un régime riche en graisses. Chez l'homme, les résultats sont contradictoires. Chez des adultes présentant un diabète de type 2, une supplémentation en huile de poisson n'est pas associée à une amélioration de la résistance à l'insuline. En revanche, elle réduit la réponse à l'insuline lors d'une charge orale de glucose chez le sujet sain et entraîne une diminution des triglycérides. [70]

Production de molécules pro-inflammatoires

L'acide arachidonique est le principal substrat pour la synthèse des éicosanoïdes, famille qui regroupe différents médiateurs biologiquement actifs comme les thromboxanes, les leukotriènes ou les prostaglandines. Ces substances sont connues pour moduler l'intensité et la durée des processus inflam-

matoires, par une action sur les cellules de la réponse inflammatoire et sur la production de cytokines. L'acide arachidonique présent dans les membranes est mobilisé grâce à une phospholipase, plus particulièrement la phospholipase A2. L'intervention de cyclo-oxygénases et de la 5-lipoxygénase aboutit ensuite à la formation de différents éicosanoïdes.

Les différences d'effet notées entre les acides gras des familles n-3 et n-6 vont trouver ici un élément d'explication. En effet, d'autres AGPI peuvent servir de précurseurs à la synthèse de ces éicosanoïdes. C'est le cas notamment de l'EPA, substrat potentiel des cyclo-oxygénases et de la 5-lipoxygénase. L'EPA est donc susceptible d'entrer en compétition avec l'acide arachidonique dans la production des éicosanoïdes. Les éicosanoïdes dérivant de l'EPA sont moins actifs biologiquement que ceux issus de l'acide arachidonique et auraient même pour certains un effet favorable. L'EPA est également capable d'inhiber le métabolisme de l'acide arachidonique par le biais d'une inhibition de la phospholipase A2, impliqué dans la mobilisation de l'acide arachidonique membranaire. [40, 37]

Différenciation adipocytaire

Une expérimentation menée chez des souris en gestation a mis en évidence un effet antagoniste des acides gras n-3 et n-6 sur la différenciation adipocytaire. Deux types de régime ont été fournis aux femelles, différant par leur rapport n-6/n-3. À la naissance, les petits dont la mère a reçu le régime avec le rapport n-6/n-3 le plus élevé présentent un poids supérieur, une masse grasse plus importante et des adipocytes plus volumineux que les petits dont la mère a reçu le régime avec le rapport n-6/n-3 plus bas. Ces résultats indiquent que les acides gras n-3 auraient limité l'augmentation de la masse grasse, à l'inverse des acides gras n-6. [5]

Une inhibition par l'EPA, et dans une moindre mesure par le DHA, de l'effet stimulant de l'acide arachidonique sur la protéine kinase A est évoquée pour expliquer l'effet des acides gras n-3 sur la différenciation adipocytaire. En effet, des hormones, tels que les glucocorticoïdes, la triiodothyronine, l'insuline et l'insulin-like growth factor-1 et plusieurs événements clefs inter-

viennent dans la transformation d'une cellule précurseur en adipocyte mature. Une stimulation de l'expression des gènes de certaines protéines comme la C/EBPbêta (CCAAT/enhancer binding protein bêta) par PPAR γ , [15] est un des éléments indispensables à l'adipogenèse. Ce processus fait intervenir des systèmes de récepteur/ligand au niveau du pré-adipocyte et notamment le système de la prostacycline. Il faut noter ici que la prostacycline dérive de l'acide arachidonique. Par ailleurs, des travaux ont montré que seul l'acide arachidonique était capable d'activer, *via* le système récepteur/ligand de la prostacycline, la protéine kinase A qui régule en partie l'expression de la C/EBPbêta.

Les mécanismes cliniques de ces effets expérimentaux ne sont pas établis avec certitude. Ils pourraient expliquer une plus grande propension des sujets, et notamment des nourrissons, à prendre du poids en présence d'une alimentation caractérisée par un rapport n-6/n-3 élevé.

Modulation de l'expression des gènes

Les effets des acides gras n-3 sur l'inflammation et sur le risque cardiovasculaire, et probablement sur l'ensemble des composantes du syndrome métabolique, pourraient en fait être en partie liés à une modulation de l'expression de certains gènes. Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal indiquent que les acides gras n-3 sont capables de modifier l'expression de tout un panel de gènes. Les mécanismes sous-jacent font intervenir une action directe des acides gras n-3 sur des facteurs de transcription notamment le facteur nucléaire kappa B et les PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) de types α , β et γ .

Le facteur nucléaire kappa B – Ce facteur joue un rôle dans l'induction de l'expression des gènes de la cyclo-oxygénase2, ICAM-1, VCAM-1, sélectine, TNF α , IL6 et des métalloprotéinases. Cette induction fait intervenir la phosphorylation par l'IkappaB kinase d'une sous-unité de la forme inactive de ce facteur nucléaire, présente dans le cytosol des cellules de l'inflammation. Cette phosphorylation provoque la dissociation de la sous-unité concernée du reste de l'hétérotrimère. L'hétérodimère formé, actif, migre dans le noyau

cellulaire, où il régule la transcription de certains gènes. Des études récentes ont montré que les acides gras n-3 étaient capables de réduire l'activité du facteur nucléaire kappa B par le biais d'un mécanisme mal connu.

Les PPARs – Les PPARs, facteurs de transcription nucléaire, forment un dimère avec le RXR (Rétinoid-X-Receptor) qui régule l'expression des gènes. [90, 15] Les PPAR α , β et γ jouent un rôle important notamment au niveau du foie et du tissu adipeux. [40, 90] Plusieurs études indiquent que les activateurs des PPAR α , β et γ inhibent l'activation des gènes de l'inflammation dont le gène du TNF α , de l'IL6, de l'IL8, de VCAM-1 ou encore des métalloprotéinases, ce qui les implique dans le processus inflammatoire et l'athérosclérose.

Un rôle clef dans la différenciation adipocytaire, le métabolisme lipidique, l'inflammation et l'athérosclérose a été plus spécifiquement attribué au PPAR γ . Ce dernier favorise la différenciation adipocytaire en agissant sur le métabolisme de l'adipocyte, mais diminue également les concentrations de certaines sécrétions adipocytaires. L'activation du PPAR γ , nécessaire au processus de différenciation adipocytaire et au maintien du statut différencié des adipocytes, induit en effet l'expression de plusieurs gènes impliqués notamment dans le métabolisme lipidique, tels que les gènes de la lipoprotéine lipase, de la protéine de transport des acides gras ou de l'acyl-CoA synthase, favorisant ainsi une mise en réserve des lipides. Cet effet est renforcé par l'inhibition de l'expression du gène de la leptine et de celui du TNF α , lui-même inhibiteur de la différenciation adipocytaire. Le PPAR γ est par ailleurs un élément déterminant dans le processus de mort des adipocytes. Une activation du PPAR γ provoque l'apoptose des adipocytes. Cet effet associé à celui sur la différenciation adipocytaire favorise la formation d'adipocytes de petite taille qui seraient capable de stocker de plus en plus de lipides. Cette mise en réserve des lipides stimulée par le PPAR γ pourrait contribuer à améliorer la sensibilité à l'insuline. [90, 15] Le PPAR γ est par ailleurs impliqué dans le métabolisme lipidique extracellulaire. Son activation induit entre autres une expression accrue de lipoprotéine lipase, favorisant la formation de particules de LDL. [90, 15] Une action anti-inflammatoire a également été

associée à l'activation du PPAR γ , par une inhibition de l'activation des macrophages et de la production de cytokines. Une injection d'une forte dose de ligands naturels du PPAR γ , ou d'agonistes synthétiques du PPAR γ , inhibe la production de TNF α , d'IL1 β et d'IL6 par des monocytes. Ce rôle anti-inflammatoire du PPAR γ est cependant en opposition avec ses actions sur le processus d'athérosclérose. En effet, l'expression de PPAR γ augmente lors de la différenciation des macrophages. De même l'activation de l'hétérodimère PPAR γ /RXR stimule la différenciation des macrophages. Lorsque des monocytes humains sont mis en présence de particules de LDL oxydées, l'expression de PPAR γ est stimulée. Ces données suggèrent un rôle pro-athérogène de PPAR γ , néanmoins contre-balançé par ses effets inhibiteurs sur l'expression des métalloprotéinases. [15]

Des travaux ont montré que certains acides gras, n-3 notamment, étaient capable de se lier aux PPARs. C'est le cas de l'acide alpha-linolénique, de l'EPA et du DHA. Ce rôle de ligands ainsi associé aux acides gras n-3 pourrait en partie expliquer leurs effets sur les différentes composantes du syndrome métabolique. Parmi les gènes cible des acides gras n-3, citons celui de la cyclo-oxygénase2, du TNF α , de l'IL1, de l'IL6 ou encore celui de ICAM-1 ou de VCAM-1. Plusieurs études d'intervention chez l'animal ont démontré qu'une alimentation à base d'huile de poisson s'accompagnait d'une réduction de la formation des ARMs du TNF α , de l'IL6 et de ICAM-1 dans des lymphocytes et des macrophages. L'un des mécanismes expliquant probablement l'implication des acides gras n-3 dans l'athérosclérose est la réduction du nombre de macrophages au niveau de la plaque par induction d'une apoptose ou d'une nécrose. Des données concernant l'apoptose des lymphocytes chez la souris ayant reçu un régime à base d'huile de poisson sont disponibles. En revanche, peu de résultats existent pour les macrophages. Cependant, une capacité de l'EPA et du DHA à augmenter l'apoptose des monocytes humains a été observée. Une activation de PPAR γ , présent au niveau des macrophages et des monocytes de la plaque d'athérosclérose, par les acides gras n-3, pourrait être impliquée. Un tel mécanisme serait également responsable de la contribution des acides gras n-3 à la stabilité de la plaque d'athérosclérose, une activation de PPAR γ induisant une inhibition des métalloprotéinases, participant

à l'instabilité de la plaque. [42, 15]

3.4 Conclusion

Si les lipides favorisent l'obésité et le syndrome métabolique par leurs effets sur la balance énergétique (et plus particulièrement la prise alimentaire), la qualité de l'apport en graisses de l'alimentation apparaît également déterminante. Par leur qualité, les graisses de l'alimentation contribuent à l'apparition et au développement de l'obésité, de plusieurs composantes du syndrome métabolique et plus largement du risque cardiovasculaire, avec notamment un effet sur l'état pro-inflammatoire et le processus athérogène.

Ces données peuvent avoir des conséquences majeures notamment chez l'adolescent, dont l'alimentation se caractérise par un déséquilibre entre les graisses saturées et les graisses polyinsaturées et un rapport n-6/n-3 bas. Ces aspects n'ont toutefois pratiquement jamais été étudiés chez l'adolescent. La façon dont les facteurs alimentaires et notamment la qualité des aliments interagit avec l'activité physique est également mal connue.

PARTIE II

MÉTHODOLOGIE

Populations et protocoles d'étude

Deux populations ont successivement été considérées. Toutes deux sont constituées d'adolescents, initialement scolarisés en classe de 6^e dans le département du Bas-Rhin, caractérisé par une incidence particulièrement élevée des facteurs de risque cardiovasculaire.

4.1 Caractéristiques des populations étudiées

4.1.1 Première population d'étude (P1)

Un échantillon représentatif des adolescents fréquentant les classes de 6^e des établissements scolaires, publics et privés, du département du Bas-Rhin en 2001 a été construit par tirage au sort d'un tiers des classes de 6^e dans chacun des 88 collèges existant. La présence de sections de type SEGPA dans les établissements a été prise en compte. La population résultante est constituée de 4 326 adolescents, âgés en moyenne de 12 ans.

La participation des adolescents est volontaire. Près de 98 % des adolescents éligibles ont accepté de participer à l'examen médical, ce qui permet d'être affranchi d'un éventuel biais de sélection. Le taux de participation à l'étude complète, et notamment au questionnaire, est de 77,6 %. Les taux de participation des enfants et des parents à l'enquête complète ne diffèrent pas avec la localisation géographique et le sexe de l'enfant. Les adolescents

participant à l'enquête complète diffèrent uniquement de la population totale par une proportion plus faible d'adolescents scolarisés en établissements localisés en zone d'éducation prioritaire (6,8 % *vs* 10,1 %, $p < 0,001$). Aucune différence n'existe entre cet échantillon et la population totale sur le plan socioéconomique, mais la prévalence du surpoids est également un peu plus faible que dans l'échantillon ayant participé à la totalité de l'enquête (20,8 % *vs* 22,7 %, $p = 0,01$).

Un consentement signé a été obtenu de chacun des participants ainsi que de leurs parents. L'étude a reçu l'accord du comité d'éthique et de la CNIL (Comité National Informatique et Liberté).

L'ensemble des données a été collecté entre février et juin 2000.

4.1.2 Seconde population d'étude (P2)

La seconde population d'étude est celle de l'étude ICAPS (Intervention Centrée sur l'Activité Physique et la Sédentarité des adolescents), [219] dont l'objectif est de promouvoir la pratique de l'activité physique afin de réduire la prise de poids et le risque cardiovasculaire. Cette étude d'intervention a débuté en 2002 et se poursuivra jusqu'en juin 2006. La population cible est représentée par les élèves entrés en classe de 6^e en septembre 2002. Huit collèges du Bas-Rhin ont été tirés au sort après stratification sur la localisation géographique et l'appartenance à une zone d'éducation prioritaire (ZEP) : une paire de collèges est située dans la communauté urbaine de Strasbourg (CUS), une en ZEP, deux hors CUS (une dans le nord du département, une autre dans le sud). Au sein de chaque paire de collèges, un établissement action et un établissement témoin ont été définis par tirage au sort. Tous les adolescents en classe de 6^e dans ces collèges étaient éligibles, soit 1 048 sujets (522 filles et 526 garçons). Le taux de participation à l'enquête (questionnaire et examen médical) est de 91 % (954 adolescents). Près de 67 % des adolescents ont accepté la prise de sang. La comparaison des répondants et des non répondants, qui ont bénéficié d'une visite médicale systématique dans le cadre de la médecine scolaire et d'un questionnaire succinct, ne montre pas de différence notable en terme de poids. En revanche, il existe des diffé-

rences selon les établissements avec notamment une participation plus faible dans les collèges situés en ZEP. La moyenne d'âge des non répondants est également légèrement supérieure à celle des répondants.

Un premier sous-échantillon d'adolescents, noté P2ap, a été déterminé par tirage au sort dans la population totale dans le but d'évaluer l'activité physique de façon plus précise par accélérométrie triaxiale.

Un second sous-échantillon de 120 adolescents, noté P2ag, a été tiré au sort avec stratification sur le statut pondéral et le sexe afin d'étudier la composition en acides gras du plasma.

4.2 Protocoles

Pour P1 comme pour P2, les examens médicaux et anthropométriques ont été réalisés, au cours la visite médicale annuelle, par du personnel formé aux techniques de mesures standardisées.

Les questionnaires ont été administrés par des enquêteurs, de façon standardisée, par petits groupes de 4 à 6 adolescents. Les enquêteurs ont au préalable reçu une formation afin de minimiser les variations inter-enquêteurs.

Les différents questionnaires destinés aux parents ont été auto-administrés. Des données relatives au niveau socioéconomique des familles (niveau d'imposition, niveau d'éducation, profession), au nombre de personnes vivant au foyer, au type d'habitat (maison ou appartement, propriétaire ou locataire) ont ainsi été obtenues. Les niveaux d'imposition et d'éducation des parents ont été utilisés comme indicateurs du statut socioéconomique. Le niveau d'imposition a été divisé en trois catégories : nul, < 2 000 euros, > 2 000 euros. Le niveau d'éducation des parents retenu correspond au niveau d'éducation le plus élevé des parents. Trois classes ont été définies : niveau inférieur (école primaire, premières années de collège), niveau intermédiaire (collège ou CAP), niveau supérieur (université). Les parents ont rapporté leur poids et leur taille et ont également précisé leur âge, ainsi que quelques habitudes en terme d'activité physique et de télévision.

Pour P2, un prélèvement sanguin et une mesure de la pression artérielle ont été pratiqués à l'occasion de l'examen médical et du questionnaire. Une

infirmière a réalisé le prélèvement sanguin chez les adolescents à jeun, au repos. Les échantillons ont ensuite été directement transportés au laboratoire. Toutes les analyses, exceptée la détermination des concentrations plasmatiques de leptine, des cytokines et celle de la composition en acides gras, ont été réalisées dans les trois heures qui ont suivi le prélèvement. Le sérum a ensuite été stocké à -80°C .

Les adolescents de P2ap ont porté durant 7 jours consécutifs un accéléromètre triaxial, pour préciser leur niveau d'activité physique. La pose et le retrait de l'appareil et une mesure de la variabilité cardiaque ont eu lieu dans les collèges.

4.3 Contribution personnelle

Ce travail s'inscrit dans le cadre des recherches menées dans l'EA 1801 « Épidémiologie des Maladies cardiovasculaires et des Cancers. Rôle de la Nutrition et de la Sédentarité. » sur les déterminants de l'obésité et du risque cardiovasculaire chez l'adolescent.

Pour ma part, j'ai assuré le dépouillement et la validation des données anthropométriques et des questionnaires dont le recueil avait été réalisé en 2000 par les équipes médicales des 88 collèges du Bas-Rhin dans la population P1, avant d'en réaliser l'exploitation.

Concernant l'enquête de population P2, j'ai participé à l'élaboration de certains questionnaires (notamment les questionnaires alimentaire et de comportement social) et réalisé, avec Aline Wagner, l'étude de validation des questionnaires d'activité physique. J'ai coordonné, avec l'équipe ICAPS, le recueil des données sur le terrain (recueil des données anthropométriques, formation des enquêteurs, administration des questionnaires), puis leur validation. J'ai par ailleurs été plus particulièrement en charge de l'organisation et du suivi des prélèvements biologiques ainsi que de leur dosage au sein du Laboratoire d'Analyses Médicales Klumpp (T. Klumpp), de l'EA 3072, Laboratoire des Régulations Physiologiques de l'ULP (G. Brandenberger et F. Goupilleau) et des Rythmes Biologiques chez l'Homme de l'Université Louis Pasteur et du Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier de Lyon Sud

(J. Draï).

J'ai enfin assuré l'exploitation des données et la rédaction des articles, en collaboration pour les aspects statistiques avec le statisticien de l'équipe, M. Oujaa. Nous avons en particulier développé l'utilisation des méthodes d'analyses statistiques multivariées sans hypothèse à priori, qui n'étaient pas utilisées jusqu'alors au sein de l'équipe et qui s'avèrent importantes pour définir des typologies.

Évaluation de l'activité physique

5.1 Questionnaire

L'un des objectifs de nos études était d'évaluer les habitudes d'activité physique des adolescents. Les instruments disponibles pour l'évaluation de ces comportements sont variés et ne mesurent pas tous les mêmes aspects de l'activité physique.

Certaines méthodes permettent d'estimer la dépense énergétique, d'autres la durée, la fréquence ou encore l'intensité de l'activité physique. Toutes les méthodes ne répondent pas aux exigences d'une application en population, chez des adolescents. Dans l'idéal, l'instrument retenu doit satisfaire aux critères de simplicité d'utilisation, d'acceptabilité et de faible coût.

Le questionnaire est l'instrument le plus souvent utilisé dans les études épidémiologiques. Il est relativement simple à administrer, moins coûteux que les autres méthodes et mieux adapté aux études en population.

Les questionnaires d'activité physique sont nombreux et les plus courants ont été revus par différents auteurs. [177, 252, 258] Le questionnaire retenu dans notre travail est une adaptation du « Modifiable Activity Questionnaire for Adolescents » [177] dont la validité et la reproductibilité ont été testées chez des étudiants. [2] Ce questionnaire (*cf.* Annexe) permet d'évaluer différents types d'activités physiques, telles que l'activité physique structurée

de loisirs ou l'activité physique au quotidien. Quelques modifications ont été apportées afin d'adapter le questionnaire au mode de vie et aux habitudes scolaires français. La pratique de l'activité physique au collège et en UNSS a notamment été ajoutée. Dans le cas des activités physiques structurées de loisirs, les adolescents ont indiqué la nature des activités pratiquées et rapporté la fréquence hebdomadaire de leur pratique, ainsi que la durée de chaque session. Le nombre de mois durant lesquels l'activité a été pratiquée au cours de l'année écoulée a également été précisé par les adolescents. Le temps moyen hebdomadaire consacré à chacune de ces activités a été calculé en multipliant la fréquence hebdomadaire par la durée d'une session. Les adolescents ont également indiqué leurs modes de déplacement (voiture, vélo, train, bus, tram, à pied) au cours d'une journée habituelle et le temps passé dans chacun de leurs déplacements. La durée quotidienne des trajets effectués à pied ou à vélo a ainsi été calculée. La dépense énergétique associée à chaque activité ainsi qu'une dépense énergétique liée à l'activité physique totale ont été calculées. Aucune donnée de dépense énergétique associée aux différents types d'activités physiques n'étant disponible chez l'enfant, le Compendium [6] établi chez l'adulte, qui fournit des valeurs de dépense énergétique exprimées en METs, a donc été utilisé. Une dépense énergétique brute a tout d'abord été calculée, puis une dépense énergétique nette après déduction de la dépense énergétique de repos.

Un planning hebdomadaire, portant sur la semaine précédant l'enquête, a été associé au questionnaire, afin de déterminer, pour chaque jour de la semaine, le temps consacré à diverses activités, parmi lesquelles les activités sédentaires qui ne figurent pas dans le questionnaire d'origine. Ainsi, le temps consacré à la lecture, aux jeux à l'intérieur, aux jeux à l'extérieur, à la télévision, aux jeux vidéo et à l'ordinateur, à l'activité physique en club et à une activité en club autre que du sport a été estimé.

La reproductibilité de notre questionnaire a été évaluée dans un échantillon de 79 adolescents. Le questionnaire a été administré à deux reprises et à un mois d'intervalle. Les coefficients de corrélation intra-classes obtenus sont bons, traduisant une reproductibilité correcte du questionnaire, avec, par exemple, des valeurs de 0,83 et de 0,71 pour les durées consacrées à l'activité

physique structurée et à la télévision, respectivement.

Comme tout questionnaire, le questionnaire d'activité physique se heurte au problème de la mémoire des sujets interrogés. S'y ajoute la difficulté pour certains sujets, notamment chez les enfants et les adolescents, à apprécier le temps et la durée. Ce problème se pose tout particulièrement pour les activités physiques structurées. Par ailleurs, comme pour les enquêtes alimentaires, même si la notion de norme sociale est moins importante pour l'activité physique que pour l'alimentation, on ne peut exclure que certains sujets sur-rapportent leurs activités, en particulier les individus en surpoids ou sédentaires.

5.2 Évaluation de l'activité physique par accélérométrie

5.2.1 Matériel

Depuis quelques années, les compteurs de mouvement sont de plus en plus souvent utilisés pour l'évaluation de l'activité physique. Grâce aux progrès techniques, la conception de nouveaux instruments plus performants a été possible. Les précurseurs de ce type d'appareils sont les podomètres, qui comptabilisent le nombre de pas. Les accéléromètres sont apparus plus récemment. Ils utilisent les propriétés de la céramique piézo-électrique qui, en se déformant sous l'effet d'une force appliquée dans une direction donnée, génère une différence de potentiel. L'aire sous la courbe du signal d'accélération-décélération est intégrée et totalisée sur un intervalle de temps donné. Les résultats sont alors exprimés en unités de mouvements (ou coups) par unité de temps. Les premiers modèles, de type uniaxial, étaient capables de détecter les mouvements du tronc dans le plan vertical uniquement. Puis des appareils capables de détecter les mouvements dans deux des directions de l'espace (Caltrac, CSA) ont été commercialisés et enfin des accéléromètres triaxiaux ¹ (Tritrac, RT3), mesurant cette fois les accélérations du tronc

¹

Accéléromètre triaxial (RT3, Stayhealthy, Monrovia, CA, USA)



dans les trois plans de l'espace, ont été développés. Ces appareils se portent au niveau de la hanche. Peu encombrants du fait de leur petite taille, ils permettent de mesurer les mouvements et leur intensité, sur une période de temps variant de quelques minutes à plusieurs semaines. Tous les types d'activité physique et notamment l'activité physique de la vie quotidienne, plus difficile à évaluer par questionnaire, sont mesurés par les accéléromètres. Cet instrument permet ainsi d'établir des profils individuels d'activité physique. Le fonctionnement de ces appareils étant basé sur le fait que lors du mouvement, le tronc et les membres sont soumis à des accélérations et des décélérations théoriquement proportionnelles à la force musculaire exercée et donc à l'énergie dépensée, des résultats en terme de dépense énergétique peuvent être obtenus à partir des mesures brutes (coups). Les équations de conversion utilisées ne sont cependant pas divulguées par les constructeurs. Elles se basent sur l'âge, le sexe, le poids et la taille du sujet, qui sont enregistrés dans l'appareil avant le démarrage des mesures. Il faut garder à l'esprit que, pour des activités statiques (vélo, rame, port de charges...), toute l'énergie dépensée n'est pas reflétée par l'accélération et la décélération de la masse corporelle. [167, 148, 168] L'accéléromètre omnidirectionnel MM Actiwatch a récemment été validé chez des adolescents âgés de 6 à 16 ans dont la dépense énergétique a été mesurée pendant 6 heures en chambre calorimétrique. Lors de leur séjour en chambre calorimétrique, un programme d'activités d'intensité différentes (jeux vidéo, travaux manuels, aérobic, marche sur tapis roulant, course, repos) a été établi. Le coefficient de corrélation obtenu entre l'évaluation de la dépense énergétique en chambre et le nombre de coups par minute mesurés par l'accéléromètre atteint une valeur satisfaisante de 0,78. [185] L'accéléromètre apparaît ainsi être un outil intéressant d'autant plus que, contrairement à l'eau doublement marquée, il permet non seulement d'estimer une dépense énergétique mais aussi de préciser le type et l'intensité des activités physiques pratiquées. Sa principale limite est liée à la compliance ou la non compliance des sujets et au coût de l'appareil. Rappelons par ailleurs que l'accéléromètre ne prend pas en compte les activités portées et les activités statiques et qu'il ne supporte pas toujours l'eau (notamment le RT3).

5.2.2 Protocole

Les accéléromètres ont été utilisés dans la sous-population P2ap afin de déterminer de façon plus précise la dépense énergétique liée à l'activité physique de loisirs, en association, à l'école et surtout l'activité physique du quotidien. Nous souhaitions également préciser les temps consacrés à des activités d'intensités définies. Les accéléromètres ont été portés durant 7 jours consécutifs. L'initialisation et la pose de l'appareil ont été effectuées au collège après rappel aux élèves des consignes à respecter durant la période de mesure de l'accéléromètre. Durant la période de port de l'appareil, les adolescents ont quotidiennement complété un journal mentionnant leurs activités de la journée, leurs heures de lever et de coucher et les périodes de retrait de l'appareil en précisant le motif et les éventuels oublis. Ce journal a permis de préciser la fiabilité des données obtenues. Au bout de 7 jours, l'appareil s'arrête automatiquement.

5.2.3 Exploitation des données

Avant analyse, les données d'accélérométrie ont fait l'objet de contrôles et de corrections en fonction des journaux d'activité. Tous les enregistrements présentant plus de 10 % d'informations manquantes ou de discordances avec le journal ont été éliminés. Les données parasites ou les artéfacts non liés à des mouvements corporels ont été éliminés sur la base d'un seuil de 10 coups/minute arbitrairement défini. En-dessous de ce seuil, les données ont été éliminées. Les données enregistrées par l'appareil ont été comparées au journal : les heures de lever, de coucher. Les périodes pendant lesquelles l'appareil n'a pas été porté (toilette, piscine, autre activité...) ont été repérées et, sur la base des valeurs du Compendium [6] établi pour l'adulte, une valeur de dépense énergétique a été associée à l'activité précisée dans le journal.

Des données de synthèse ont été calculées. Le temps total consacré à des activités physiques situées dans des plages d'intensité différentes (< 2 METs, Très légère ; 2 - 3,9 METs, Légère ; 4 - 5,9 METs, Modérée ; 6 - 8,4 METs, Intense ; 8,5 - 10 METs, Très intense ; > 10 METs, Maximale) et le temps total d'activité passé par période de 10 minutes consécutives dans les différentes

plages d'intensité considérées ont été déterminés.

5.3 Limites des méthodes de mesure utilisées

Aucune méthode étalon n'existe dans le domaine de l'activité physique. L'eau doublement marquée est souvent utilisée comme méthode de référence. Cependant, elle ne permet une quantification de l'activité physique qu'en termes de dépense énergétique et ne permet pas d'évaluer la typologie de l'activité physique habituelle.

En pratique, les questionnaires sont le plus souvent utilisés en épidémiologie. Ils sont faciles à mettre en place et applicables à de larges populations mais, ils font appel à la mémoire des sujets et une sur-estimation de la pratique de l'activité physique par les sujets en surpoids ne peut être exclue.

L'accéléromètre, qui est mieux corrélé à l'eau doublement marquée que les questionnaires, exige un port rigoureux de l'appareil, indispensable à un enregistrement correct des mouvements. Contrairement au questionnaire, il ne peut être utilisé que chez un nombre plus limité de sujets du fait de son coût.

En fait, l'accélérométrie et les questionnaires sont deux outils qui ne mesurent pas les mêmes aspects de l'activité physique, ce qui souligne l'intérêt de les utiliser en complément l'un de l'autre. Cette complémentarité est en partie illustrée par l'étude que nous avons réalisée (résultats non publiés) chez de jeunes enfants scolarisés en classe de CM2. Dans cette étude, qui compare les données d'un questionnaire d'activité physique à celles de l'accélérométrie, les coefficients de corrélation obtenus sont de 0,37 pour le temps passé en activités modérées à intenses et de 0,48 pour la dépense énergétique liée à l'activité physique. Ces coefficients de corrélation relativement faibles reflètent certes les limites respectives de ces deux outils mais ils sont en partie aussi expliqués par le fait que ces deux instruments ne permettent qu'une approche partielle de l'activité physique et mesurent des aspects différents de celle-ci. Si l'accéléromètre permet de mesurer l'activité physique au quotidien et celle de loisirs - structurée ou non - les activités non structurées dans le quotidien, notamment la marche, sont beaucoup plus difficiles à éva-

luer par questionnaire. D'un autre côté, l'accéléromètre permet de mesurer le temps réel passé à bouger au cours d'une séance d'activité sportive structurée et d'avoir une estimation de l'intensité de cette activité alors que le questionnaire estime, par défaut, que l'ensemble de la séance est consacrée à une activité dont l'intensité est définie à partir d'un compendium (d'où une sur-estimation fréquente).

Évaluation des habitudes alimentaires

6.1 Questionnaire

6.1.1 P1

Notre objectif premier n'était pas d'évaluer précisément les habitudes alimentaires des adolescents suivis. Il n'était pas possible d'utiliser les questionnaires de fréquence alimentaire validés chez l'adolescent, particulièrement lourds, ni de faire une enquête alimentaire prospective. Néanmoins, afin de pouvoir tenir compte du facteur alimentaire dans nos analyses, des questions relatives à certaines habitudes de consommation ont été ajoutées en complément du questionnaire d'activité physique. Elles visaient à préciser les habitudes de consommation de quelques catégories d'aliments la veille du jour de l'administration du questionnaire (fruits et légumes, crudités, aliments frits, charcuterie, frites), l'existence d'un grignotage la veille du questionnaire, la fréquence des repas pris en fast-food ou encore la boisson la plus souvent consommée, par exemple.

6.1.2 P2

Plusieurs habitudes de consommation ont également été abordées dans P2. Elles concernent les lieux des repas, la prise de repas en famille et le grigno-

tage. Les adolescents ont indiqué la fréquence de consommation de plusieurs catégories d'aliments (aliments frits, produits laitiers, lait, fruits, légumes, crudités, féculents, oeufs, viande, poisson, desserts, confiseries, barres chocolatées, encas salés, eau, sirop, jus de fruit, boissons gazeuses sucrées, pain et sucre) et quelques habitudes de consommation.

6.1.3 Limites du questionnaire de fréquence alimentaire

Les questionnaires de fréquence alimentaire sont bien adaptés pour caractériser les apports alimentaires des individus, ce qui n'est pas le cas d'autres méthodes comme le rappel des dernières 24 heures du fait de la variabilité intra-individuelle, pour classer ces individus et pour étudier les relations entre l'apport alimentaire et le risque de pathologies dans les études de population. Toutefois, les individus peuvent ne pas rapporter la réalité de leur prise alimentaire, soit par défaut de mémoire, soit pour des motifs de désir d'approbation sociale. Cet inconvénient peut être renforcé par la présence de l'enquêteur, en dépit d'une formation à l'administration de questionnaire, comme cela a été le cas dans notre étude.

Les principales limites des questionnaires de fréquence alimentaire résident dans le fait que de nombreux détails de l'alimentation ne sont pas pris en compte, que des imprécisions peuvent résulter d'une liste incomplète d'aliments, que des erreurs d'estimations des fréquences ne peuvent être exclues et que la notion de portions est absente.

6.2 Détermination de la composition plasmatique en acides gras

6.2.1 Validité et intérêt de la technique

Un des moyens d'évaluer le type de graisses consommées consiste à déterminer la composition en acides gras dans le plasma. A la différence des questionnaires, cette méthode est plus objective et ne se heurte plus à la

sur- ou sous-évaluation des consommations de certaines catégories d'aliments. De nombreuses études ont montré que les proportions d'acides gras dans le plasma reflétaient la composition en graisses de l'alimentation des derniers jours chez l'adulte et chez l'adolescent, [133,206,147] en dépit de relations variables suivant le type d'acide gras : la relation entre les proportions d'AGPI dans l'alimentation et celles de ces mêmes acides gras dans le plasma est très forte ; elle est cependant plus faible pour les AGS et surtout pour les acides gras monoinsaturés.

Cette technique a été utilisée dans la population P2ag à partir des prélèvements sanguins initiaux.

6.2.2 Protocole

L'analyse des acides gras plasmatiques, qui nécessite un matériel très spécifique, a été réalisée par le Laboratoire de Biochimie Métabolique et Moléculaire du centre hospitalier de Lyon Sud, au sein duquel elle est réalisée en routine. Après décongélation, un volume de 0,5 mL de plasma est prélevé. La fraction lipidique est extraite par ajout de 0,5 mL d'éthanol puis de 1,0 mL de chloroforme sous un flux d'azote. Les lipides sont ensuite filtrés, afin d'éliminer les protéines. Les fractions phospholipides et esters de cholestérol sont séparées par chromatographie sur couche mince en deux dimensions, sur plaques de silicagel (Merck 5721), avec un solvant de migration comprenant de l'éther de pétrole, de l'éther éthylique et de l'acide acétique (87 : 13 : 2). Après rinçage de la plaque et vaporisation de bromophénol, les bandes correspondant aux fractions phospholipides et esters de cholestérol, aux triglycérides et aux acides gras libres sont visualisées sous UV. Les fractions phospholipides et esters de cholestérol sont prélevées par grattage et placées dans des tubes séparés. Les lipides sont saponifiés et transméthylés avec du méthylate de sodium à 37°C. Les esters méthylés de chaque fraction sont repris dans de l'hexane puis analysés par chromatographie en phase gazeuse. L'appareil (Fison GC-8000, Thermo Separation Products, Les Ulis, France) utilise l'hélium comme gaz vecteur. Il est équipé d'une colonne capillaire (25 m, 0,25 mm de diamètre interne) recouverte de 100 % de cya-

nopropyle siloxane 88 (Chrompack, Les Ulis, France) et d'un détecteur par ionisation de flamme. La température initiale est de 120°C pendant 1 minute puis programmée de la façon suivante : baisse de 20°C/min jusqu'à une température de 165°C, maintenue pendant 20 minutes ; augmentation de 1°C/min jusqu'à la température de 210°C, maintenue pendant 1 minute ; augmentation de 10°C/min jusqu'à 250°C, maintenue pendant 5 minutes.

À l'issue de la chromatographie en phase gazeuse, un chromatogramme est obtenu, qui se présente sous la forme d'un graphe avec plusieurs pics, correspondant à la détection après une certaine durée d'élution de la colonne d'un acide gras particulier. Le relevé est comparé à celui du standard, ce qui permet une identification des acides gras présents dans l'échantillon. La quantité relative de chaque acide gras, exprimée en pourcentage, est déterminée en calculant l'aire sous le pic et en la divisant par l'aire totale sous tous les pics détectés. Plusieurs variables de synthèse ont été calculées.

- Pourcentage d'AGS : $\Sigma(16 : 0, 18 : 0)$
- Pourcentage d'acides gras monoinsaturés : $\Sigma(16 : 1, 18 : 1)$
- Pourcentage d'AGPI : $\Sigma(18 : 3 \text{ n-3}, 20 : 5 \text{ n-3}, 22 : 5 \text{ n-3}, 18 : 2 \text{ n-6}, 20 : 3 \text{ n-6}, 20 : 4 \text{ n-6}, 22 : 5 \text{ n-6}, 20 : 3 \text{ n-9})$
- Rapport $\frac{\text{AGPI}}{\text{AGS}}$
- Rapport $\frac{18 : 2 \text{ n-6}}{18 : 3 \text{ n-3}}$

Données anthropométriques et cliniques

7.1 Données anthropométriques

7.1.1 Données recueillies

Plusieurs paramètres anthropométriques communs aux deux études ont été mesurés, selon une méthodologie standardisée : [131] le poids, à 100 g près, la taille, à 0,1 cm près, le tour de taille et le tour de hanche, à 0,1 cm près. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids en kg}}{(\text{Taille en m})^2}$$

Dans le cas de la population P2, la composition corporelle a été évaluée par impédancemétrie¹, à l'aide d'une balance TANITA TBF-310 (Tanita Corp., Tokyo, Japan). Cette technique fournit une estimation indirecte de la masse grasse. Elle a été comparée chez les enfants à une évaluation de la composition corporelle par dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Dans cette étude, menée chez des sujets de 9 à 11 ans, des coefficients de corrélation élevés, de 0,98, 0,98 et 0,94 ont été observés pour l'évaluation

1



Balance à impédancemétrie TANITA : un courant électrique de faible intensité est émis et parcourt le corps. La résistance que la graisse oppose au passage de ce courant, appelée impédance bio-électrique, est mesurée avec précision.

de la masse maigre, de la masse grasse et du pourcentage de masse grasse, respectivement. [243]

7.1.2 Définition du surpoids et de l'obésité

L'obésité correspond à un excès de masse grasse. Elle devrait théoriquement se définir à partir d'une mesure de la masse grasse confrontée à une mesure de référence. L'IMC qui n'est qu'une approche indirecte de la masse grasse est cependant le plus souvent utilisé en épidémiologie pour définir l'obésité. Chez l'adulte, hommes et femmes confondus, les seuils retenus pour le surpoids et l'obésité correspondent aux valeurs de l'IMC à partir desquelles, selon les études épidémiologiques, la mortalité augmente significativement. Ces seuils ont été fixés à 25 kg/m^2 et 30 kg/m^2 pour le surpoids et l'obésité respectivement.

Chez l'enfant, idéalement, l'obésité devrait être définie comme un excès de masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé. Malheureusement, très peu de données prospectives à moyen et long termes sont disponibles. Par ailleurs, contrairement à l'adulte, il n'est pas possible de se référer à une valeur unique d'IMC du fait des variations physiologiques de l'adiposité au cours de la croissance et de la puberté. Le plus souvent, dans les études de population, les paramètres anthropométriques (taille, poids, plis cutanés) sont utilisés pour mesurer l'adiposité et ce, en dépit de leur faible précision. [128] De nombreux pays, comme les États-Unis, [87] la Grande-Bretagne, [50] la France [199] ou l'Allemagne [209] ont établi leur propre système de référence, basé sur la distribution statistique de l'IMC dans la population de référence. Ce système se compose de courbes construites dans une population nationale de référence, sur la base de l'IMC et ce pour chaque sexe. Ces courbes, qualifiées de centiles, sont le résultat de l'évaluation, dans la population de référence, pour chaque âge et chaque sexe, de la valeur d'IMC au-delà de laquelle un pourcentage donné de la population est situé. Ainsi le 50^e centile indique les valeurs d'IMC, pour chaque sexe et chaque âge, au-delà desquelles est située la moitié de la population de référence. En désignant un centile particulier comme limite de surpoids ou d'obésité, toutes les valeurs

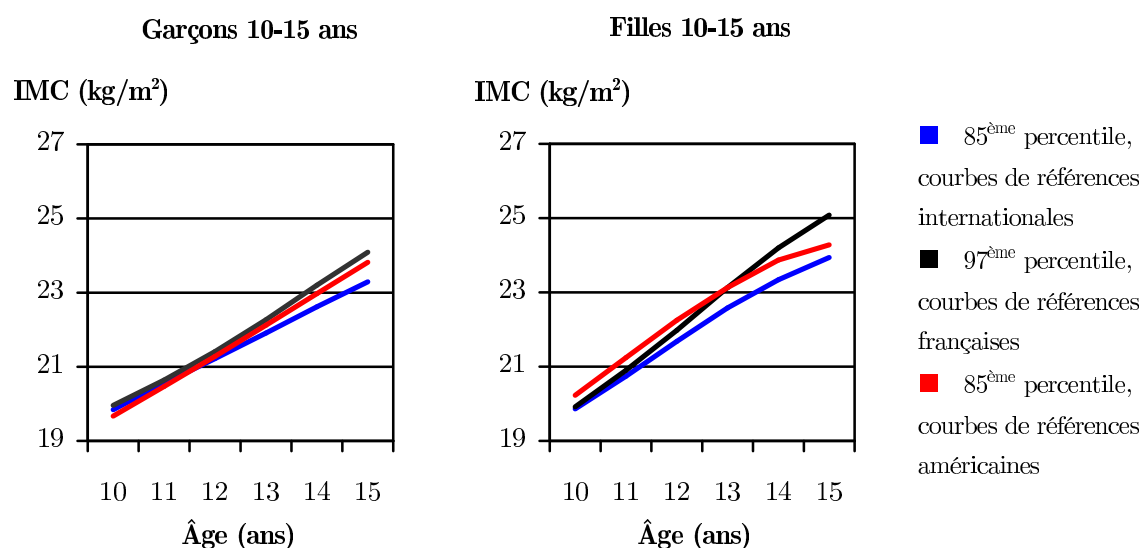


FIG. 7.1 – *Comparaison des courbes définissant le surpoids dans différents systèmes de référence*

seuils de surpoids ou d'obésité, pour tout âge et tout sexe, sont alors accessibles. Malheureusement, les centiles définissant surpoids et obésité ont été fixés de façon arbitraire. Ils varient donc d'un pays à l'autre et coïncident rarement. (Fig. 7.1) Aux États-Unis, le surpoids est défini à partir du 85^e centile des courbes de référence américaines et l'obésité, à partir du 95^e centile. En France, des courbes de référence sont disponibles [199] et le surpoids est défini à partir du 97^e centile.

La diversité des critères de référence induit une variabilité des niveaux de prévalence trouvés dans la littérature pour un même pays ou une même population. Récemment, une définition applicable au niveau international a été établie, à partir de populations de références issues de divers pays du monde. [49] Les critères de surpoids et d'obésité correspondent aux centiles aboutissant à l'âge adulte à un IMC de respectivement 25 kg/m² et 30 kg/m². Ces derniers ont été approuvés par l'International Obesity Task Force (IOTF). Le hasard fait qu'en France, la définition du surpoids selon les critères internationaux est proche du 97^e centile des courbes de référence, initialement retenu pour définir le surpoids.

7.1.3 Tour de taille

L'IMC est un paramètre très facilement utilisable en population pour estimer la prévalence du surpoids et de l'obésité. Cependant, il n'est pas parfait. Chez l'enfant et l'adolescent, comme chez l'adulte, le tour de taille pourrait représenter un bon marqueur de la graisse abdominale et un meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire et du syndrome métabolique que l'IMC. [232,208,156] Certains pays ont établi des références de tour de taille, de façon semblable à l'IMC. C'est notamment le cas de la Grande-Bretagne. [140]

7.2 Données cliniques

7.2.1 Pression artérielle

La pression artérielle a été évaluée chez les adolescents de P2. Les pressions artérielles systolique et diastolique ont été mesurées à l'aide d'un appareil automatique (Omron M4-I, Omron Healthcare, UK). La mesure est effectuée au niveau du bras gauche des adolescents, assis et au repos. Le brassard utilisé a été adapté à la circonférence brachiale.

7.2.2 Variabilité cardiaque

La fréquence cardiaque n'est pas strictement stable, mais varie d'un battement à l'autre, ce qui a conduit à la notion de variabilité cardiaque. La découverte de l'intérêt clinique de la variabilité cardiaque date de 1965, quand Hon et Lee ont remarqué que les décès foetaux étaient précédés de modifications de variations de l'intervalle de temps entre deux battements avant toute variation de la fréquence cardiaque elle-même. [108] L'association entre une faible variabilité cardiaque et un risque élevé de mortalité après infarctus a été mise en évidence pour la première fois en 1978. [264] L'analyse spectrale du signal a été introduite plus tard, en 1981, afin d'évaluer quantitativement et qualitativement les variations battement à battement du contrôle vasculaire. [7] Depuis le milieu des années 1980, le développement d'appareils de mesure de plus en plus précis, faciles d'utilisation et d'accès (électrocardio-

gramme portable, Holter, cardiofréquencemètre...) a contribué à l'étude de la variabilité cardiaque.

La variabilité cardiaque a été effectuée à l'aide d'un cardio-fréquencemètre (S810, Polar, Kempele, Finland) chez les sujets de la population P2ap au cours de séances d'EPS.

Les données recueillies à l'aide des cardio-fréquencemètres ont été corrigées visuellement, puis analysées avec le logiciel Precision Performance 4.0 (Polar, Kempele, Finland). Cette analyse a donné lieu à une collaboration avec le Laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes Biologiques chez l'homme, Université Louis Pasteur, Strasbourg. Plusieurs indices ont été calculés pour l'analyse temporelle :

- le SDDN (déviatoin standard des intervalles RR normaux sur la période considérée, en msec) comme reflet de la variabilité globale,
- le RMSSD (racine carrée de la moyenne des sommes des carrés de la différence entre deux intervalles successifs, en msec),

L'analyse fréquentielle des données a été effectuée par transformée rapide de Fourier. La tendance lente du signal est dans un premier temps supprimée. Un ré-échantillonnage est ensuite effectué afin de rendre les valeurs équidistantes. 1024 points sont ainsi générés sur les périodes de 5 minutes étudiées. L'analyse spectrale est opérée par transformée rapide de Fourier (FFT), basée sur un algorithme non paramétrique utilisant une fenêtre de Welsh. La densité de puissance spectrale totale (TP) et la densité de puissance de différentes bandes de fréquence sont calculées :

- la bande de très basses fréquences (very-low frequency, VLF, 0,0033-0,04 Hz),
- la bande de basses fréquences (low-frequency, LF, > 0,04-0,15 Hz),
- la bande de hautes fréquences (high frequency, HF, > 0,15-0,50 Hz).

Les valeurs normalisées des différentes bandes de fréquence sont calculées :

$$\frac{LF}{HF}, \frac{LF}{LF + HF} \text{ et } \frac{HF}{LF + HF}$$

Données biologiques

Les données biologiques sont disponibles pour P2 uniquement.

Données biologiques et syndrome métabolique

9.1 Bilan glucolipidique

9.1.1 Glycémie

La méthode de la glucose oxydase a été utilisée pour déterminer la concentration plasmatique de glucose (Vitros 250, Diamond Diagnostics, Holliston, MA, USA). Le coefficient de variation inter-essais est de 1,7 %.

9.1.2 Triglycérides, Cholestérol, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol

La concentration plasmatique de triglycérides a été mesurée par une méthode enzymatique faisant intervenir une hydrolyse des triglycérides suivie d'une phosphorylation puis d'une oxydation du glycérol formé. L'étape finale conduit à la formation d'un colorant dont la densité, mesurée par spectrophotométrie de réflectance, est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon (Vitros 250, Diamond Diagnostics, Holliston, MA, USA). Le coefficient de variation inter-essais est de 1,6 %.

Une méthode de mesure semblable a été utilisée pour déterminer le taux de cholestérol. Les esters de cholestérol sont hydrolysés puis le cholestérol libre formé est oxydé. Le coefficient de variation inter-essais est de 1,1 %.

Le HDL-cholestérol a été mesuré après séparation par précipitation des LDL-cholestérol et des VLDL sur sulfate de DEXTRAN et chlorure de magnésium. Les lipoprotéines non HDL-cholestérol sont capturées par un polymère couplé à des particules de fer et l'application d'un champ magnétique permet de séparer le surnageant contenant les particules HDL-cholestérol. Le même enchaînement de réactions que celui impliqué dans la détermination du taux de cholestérol total a lieu. La technique de détection par spectrophotométrie de réflectance est également semblable (Vitros 250, Diamond Diagnostics, Holliston, MA, USA), avec un coefficient de variation inter-essais de 4,2 %.

9.1.3 Insuline

La concentration plasmatique d'insuline a été mesurée par chimioluminescence directe, à l'aide de l'automate Bayer Advia Centaur (Diamond Diagnostics, Holliston, MA, USA). Le coefficient de variation inter-essais est de 6,5 %.

Le modèle Homeostasis Model Assessment a été retenu pour estimer la résistance à l'insuline. L'indice HOMA a été calculé selon la formule

$$\text{Indice} = \frac{\text{Taux d'insuline (mU/mL)}}{\text{Taux de glucose (mmoles/L)} \times 22,5}.$$

9.2 Présence du syndrome métabolique

Comme récemment proposé par Cruz et Goran, [57] nous avons défini le syndrome métabolique à partir des critères utilisés chez l'adulte dans la définition du NCEP, à savoir la glycémie à jeun, le tour de taille, les triglycérides plasmatiques, le HDL-cholestérol et la pression artérielle.

Une valeur seuil identique à celle retenue chez l'adulte pour la glycémie à jeun a été utilisée. Les courbes de référence américaines ont été utilisées pour les triglycérides plasmatiques, la pression artérielle et le HDL-cholestérol. Cependant, des seuils inférieurs à ceux proposés par Cruz et Goran ont été retenus pour le HDL-cholestérol (5^e plutôt que 10^e percentile). En effet, les valeurs de cholestérol, et par voie de conséquence de HDL-cholestérol, étaient beaucoup plus faibles dans notre population que chez les adolescents améri-

cains, sans que ces dernières n'aient pour autant une valeur péjorative. C'est pourquoi, nous avons préféré opter pour un seuil plus conservatif. Par ailleurs, les courbes de référence américaine pour le tour de taille n'étant pas disponibles, le 95^e percentile des courbes de référence britanniques a été retenu. Au total, les adolescents présentant trois au moins des critères suivants ont été considérés comme ayant un syndrome métabolique :

- Glycémie à jeun $> 1,1$ g/l,
- Pression artérielle $> 90^{\text{e}}$ percentile, par âge et par sexe des courbes de référence américaine [57]
- Triglycérides plasmatiques $> 90^{\text{e}}$ percentile, par âge et par sexe des courbes de référence américaine [57]
- HDL-cholestérol $< 5^{\text{e}}$ percentile, par âge et par sexe des courbes de référence américaine [57]
- Tour de taille $> 95^{\text{e}}$ percentile, par âge et par sexe des courbes de référence britannique [140]

9.3 Hormones, adipokines et protéines inflammatoires

9.3.1 FSH

La concentration plasmatique de FSH a été mesurée par chimiluminescence directe, à l'aide de l'automate Bayer Advia Centaur (Diamond Diagnostics, Holliston, MA, USA). Le coefficient de variation inter-essais est de 2,5 %. La concentration plasmatique de FSH a été utilisée dans la détermination du stade pubertaire des adolescents, en complément du stade de Tanner auto-estimé par l'adolescent selon une procédure standardisée. [158]

9.3.2 Leptine

La concentration plasmatique de leptine a été mesurée selon une technique d'immuno-radiométrie, à l'aide d'un kit commercialisé (Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Webster, Texas, USA). Les coefficients de variation inter

et intra-essais sont de 5,1 % et 3,7 %, respectivement.

9.3.3 CRP

La CRP a été dosée par test immunologique au moyen du système SYNCHRON LX (Beckman Coulter, Galway, Ireland). Les coefficients de variation inter et intra-essais sont de 7,5 % et 5,0 %, respectivement.

9.3.4 IL6, adiponectine et TNF α récepteur

L'IL6, l'adiponectine et le TNF α récepteur ont été mesurés par la méthode ELISA, à l'aide de kits commercialisés (RetD Systems, Minneapolis, MN, USA). Les coefficients de variation inter et intra-essais sont de 4,5 %, 2,8 %, respectivement pour l'IL6, de 6,5 % et 2,9 %, respectivement pour l'adiponectine et de 6,1 % et 4,4 %, respectivement pour le TNF α récepteur.

Analyses statistiques

10.1 Techniques standards

Les données sont présentées sous forme de moyennes plus ou moins l'écart-type ou de pourcentages. Les comparaisons de moyenne et de fréquence ont été effectuées par des tests statistiques de type ANOVA et Chi2, respectivement pour les données quantitatives et qualitatives. La normalité des variables a été étudiée et en absence de normalité, une transformation logarithmique de la variable a été opérée. Des modèles de régression linéaire ou de régression logistique ont été utilisés pour les analyses multivariées. Des facteurs confondants classiques comme le sexe, l'âge, le stade pubertaire, le niveau socioéconomique des sujets, le statut pondéral, et d'autres, spécifiques à chaque étude, comme certaines habitudes alimentaires ou la pratique d'une activité physique, ont été pris en compte. Les interactions ont été testées. Le seuil de significativité retenu est de 0,05. L'ensemble des données a été analysé par le logiciel SAS (version 8, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

10.2 Analyse des Correspondances Multiples (ACM)

Le regroupement typologique des données d'activité physique et des habitudes alimentaires a été étudié grâce à une ACM. L'ACM est une technique statistique descriptive permettant l'analyse de variables qualitatives. Elle est

basée sur la création d'un tableau disjonctif dont les colonnes correspondent aux modalités des variables considérées dans l'analyse, (les variables relatives à l'activité physique, aux activités sédentaires et aux habitudes alimentaires dans notre travail) et dont les lignes correspondent aux individus. L'objectif de cette méthode est de déterminer les axes, les plans...qui fournissent la meilleure représentation graphique de l'ensemble des données. L'aptitude d'un axe à décrire les relations entre les variables au sein de la population est quantifiée par le pourcentage d'information représenté par cet axe et par ses valeurs propres. L'ACM permet d'identifier les modalités des variables introduites dans le modèle qui contribuent le plus à la construction de chacun des axes précédemment identifiés. Une contribution, exprimée en pourcentage, à la construction de chaque axe est associée à chaque modalité de chacune des variables. L'interprétation des représentations graphiques se base uniquement sur les modalités présentant les contributions les plus élevées, de sorte que la somme des contributions des modalités retenues atteigne au moins 80 %. Cette valeur de 80 % est arbitraire et le choix des modalités contribuant à la construction des axes reste soumise au jugement de la personne qui analyse les résultats. Cette méthode est en cela une méthode subjective. Les variables peuvent être introduites en tant que variables supplémentaires dans le modèle. Dans ce cas, elle ne sont pas prises en compte dans l'analyse et la détermination des axes. Mais ceci permet de rendre compte de l'association de telle ou telle variable avec les typologies identifiées.

PARTIE III

RÉSULTATS

État des lieux

Publications

C. Klein-Platat, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Prevalence and sociodemographic determinants of overweight in young French adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2003 ; 19 :153-8.

A. Wagner, C. Klein-Platat, D. Arveiler, M.C. Haan, J.L. Schlienger, C. Simon. Parent-child physical activity relationships in 12-year old French students do not depend on family socioeconomic status. *Diabetes Metab* 2004 ; 30 : 359-66.

C. Klein-Platat, A.E. Perrin, M. Oujaa, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Diet and physical activity patterns in adolescents. *En préparation*.

L'obésité et le syndrome métabolique concernent aujourd'hui une proportion élevée d'enfants et d'adolescents dans de nombreux pays. Leur évolution récente est associée à l'augmentation de la prévalence de pathologies chroniques tels que le diabète ou l'hypertension artérielle. Notre premier objectif a été de déterminer si les adolescents français et plus particulièrement les adolescents du Bas-Rhin, département caractérisé par une incidence des maladies cardiovasculaires supérieure à la moyenne nationale, présentent également une prévalence élevée de l'obésité. Nous souhaitons également dresser une cartographie des habitudes de vie de ces adolescents et notamment de celles d'activité physique et d'alimentation. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'influence des facteurs socioéconomiques et démographiques sur la prévalence de l'obésité et les habitudes de vie.

Les données issues de l'enquête transversale menée dans la population P1 (4 326 adolescents en classe de 6^e) ont servi de base à cette analyse. Les résultats indiquent que 22,7 % des adolescents de 12 ans du Bas-Rhin présentaient un surpoids en 2001, valeur comparable à celle observée dans les pays européens voisins, supérieure à celle d'autres régions françaises (la région parisienne notamment), mais encore inférieure à celle des États-Unis. La taille importante de l'échantillon (plus de 4 000 adolescents), sa représentativité, le fait de disposer de données anthropométriques mesurées de façon standardisée et non rapportées donnent du poids à nos données.

Nous avons pu montrer que les adolescents du Bas-Rhin sont par ailleurs nombreux à ne participer à aucune activité physique structurée en dehors du collège (26 % des garçons et 42 % des filles) et seul un tiers d'entre eux effectue un trajet quotidien d'au moins 20 minutes à pied ou à vélo entre leur domicile et l'école. Par ailleurs, un tiers des adolescents consacre plus de 2 heures par jour à la télévision, aux jeux vidéo et à l'ordinateur. Néanmoins, il faut noter que le temps passé devant un écran reste largement inférieur à celui observé aux États-Unis, où 75 % et 24 % des adolescents regardent la télévision plus de 2 heures par jour et plus de 4 heures par jour respectivement. [141,77] Ceci signifie que, pour la plupart des adolescents de 12 ans, la pratique de l'activité physique se limite à celle réalisée en cours d'EPS au collège. Or, plusieurs études ont montré que le temps réel d'activité

durant les cours d'EPS était très faible, de l'ordre du quart de la séance et que, pendant leur période d'activité, un niveau d'intensité modérée ou élevée était rarement atteint. Les recommandations actuellement retenues pour l'enfant et l'adolescent étant de 1 heure par jour d'activité physique d'intensité modérée, ceci suggère que la majorité des adolescents de notre population ne répondent pas aux recommandations d'activité physique.

Les données descriptives obtenues dans P1 sont à mettre en relation avec celles retrouvées dans P2 (population de 1048 adolescents scolarisés dans 8 établissements du Bas-Rhin). En 2002, 23,7 % des adolescents présentent un surpoids, 41 % ne pratiquent aucune activité physique structurée en dehors de l'école et un tiers environ passe plus de 3 heures par jour devant la télévision, l'ordinateur, ou à jouer aux jeux vidéo. [219] Par ailleurs, la prévalence du syndrome métabolique s'élève à 5,8 % dans l'ensemble de la population et à 26,2 % chez les adolescents en surpoids. Bien que les comparaisons soient difficiles du fait de l'absence de définition commune du syndrome métabolique chez l'enfant, la prévalence observée dans notre échantillon apparaît inférieure à celle trouvée récemment aux États-Unis ou au Canada où elle atteint 10 % et 11,5 %, respectivement. [44] Cette différence est probablement en partie à mettre sur le compte d'une prévalence de l'obésité plus élevée dans ces pays. Elle pourrait également être liée à des modes de vie différents.

Dans un second temps, nous avons pu montrer l'existence d'interrelations entre l'activité physique et l'alimentation. Deux profils d'activité physique et d'alimentation ont en effet pu être identifiés par le biais d'une analyse des correspondances multiples. Le premier de ces profils est défini par une pratique importante d'activité physique structurée en dehors de l'école et une consommation élevée de fruits/légumes/crudités. Le second profil se caractérise par un temps consacré aux activités sédentaires (télévision, jeux vidéo, ordinateur) élevé, une boisson sucrée comme boisson la plus souvent consommée, un grignotage devant la télévision et une consommation de frites/chips la veille de l'administration du questionnaire. L'activité physique et la sédentarité sont associées à des habitudes alimentaires distinctes, suggérant tout d'abord que ce sont deux comportements différents, pouvant être associés. Autrement dit, le comportement sédentaire ne représente pas une absence

d'activité physique mais correspond à des occupations (regarder la télévision, travailler sur l'ordinateur, manger...) entraînant une faible dépense énergétique. L'activité physique et la sédentarité peuvent chacune être une cible de prévention ou thérapeutique. Par ailleurs, nos résultats confirment que l'activité physique au sens large et l'alimentation ne peuvent être considérés séparément.

L'un des éléments clefs de cette première partie de notre travail est l'identification d'une relation forte entre le statut socioéconomique, et notamment le niveau d'éducation de la mère, et la prévalence du surpoids. Le lien entre le statut socioéconomique et le surpoids, bien établi chez l'adulte, restait discuté chez l'adolescent. Chez l'adulte, cette relation est en partie liée au fait que, dans nos sociétés, les préoccupations pour l'état de santé et l'image corporelle sont d'autant plus grandes que le statut socioéconomique et le niveau d'éducation sont élevés. Les résultats obtenus dans les premières études chez l'enfant et l'adolescent ont conduit à proposer que l'impact du statut socioéconomique serait négligeable chez l'enfant, augmenterait pendant l'adolescence et s'accentuerait chez l'adulte. [128] L'idée admise était que l'enfant était peu soucieux de son image corporelle jusqu'à l'adolescence, expliquant le faible impact du statut socioéconomique. Mais, le style de vie et les habitudes des enfants et des adolescents sont fortement influencés par leurs parents et donc leur propre mode de vie, lui-même dépendant de leur statut socioéconomique. En outre, les parents éduqués sont probablement plus enclins à contrôler le surpoids de leurs enfants. Plus récemment, le rôle déterminant du statut socioéconomique sur la prévalence du surpoids à l'adolescence a été retrouvé dans une autre étude, comme dans notre population. [156]

Les facteurs socioéconomique et démographique sont également associés aux profils d'habitudes de vie que nous avons identifiés chez ces adolescents. (Fig. 11.1) Un niveau socioéconomique bas est notamment associé au profil regroupant le grignotage, la consommation de boissons sucrées, la consommation d'aliments frits et des activités sédentaires élevées. Le statut socioéconomique a été, à de multiples reprises, associé à l'activité physique et l'alimentation. [78,95,178] D'un autre côté, la taille de la commune d'habitation, et plus particulièrement le fait d'habiter dans la communauté urbaine de Strasbourg,

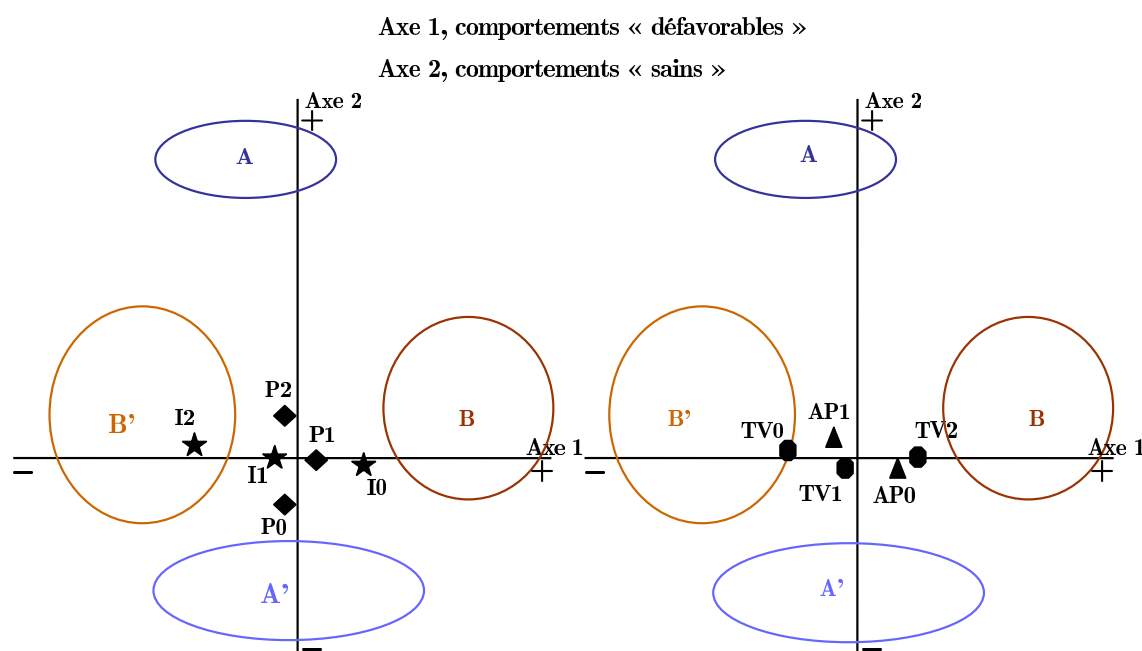


FIG. 11.1 – Associations des facteurs sociodémographiques et des habitudes des parents avec les typologies comportementales d'activité physique et d'alimentation

A : forte consommation de fruits/légumes/crudités, activité physique.

A' : faible consommation de fruits/légumes/crudités, peu d'activité physique.

B : grignotage, consommation de frites/chips, boisson sucrée comme boisson la plus souvent consommée, sédentarité élevée.

B' : pas de grignotage, pas de consommation de frites/chips, eau comme boisson la plus souvent consommée, sédentarité basse.

I(0, 1 ou 2) : niveau socioéconomique bas, intermédiaire ou élevé.

P(0, 1 ou 2) : taille de la commune d'habitation < 2 000, 2 000 à 50 000, > 50 000 habitants.

TV(0, 1 ou 2) : temps de télévision des parents < 1h, 1 à 2h, > 2h par jour.

AP(0 ou 1) : non participation ou participation des parents à une activité physique.

sont associés au profil regroupant la pratique d'une activité physique structurée en dehors de l'école et la consommation élevée de fruits/légumes/crudités. La plus grande accessibilité des infrastructures en zone urbaine par rapport aux zones rurales peut en partie expliquer la pratique plus importante de l'activité physique et souligne l'influence de l'environnement sur les habitudes de vie et potentiellement sur l'état de santé.

L'influence des parents ne se limite pas à des facteurs socioéconomiques, elle est également comportementale. Nous avons ainsi pu montrer que les comportements d'activité physique des parents conditionnaient ceux de leurs enfants. Les adolescents dont les parents pratiquent un sport, participent en effet eux-mêmes plus souvent à une activité physique structurée en dehors de l'école, par comparaison avec ceux dont aucun des parents ne pratique de sport. Une association parents-enfants similaire est observée pour les activités sédentaires. Ces associations ne sont pas modifiées par le niveau socioéconomique familial ou le statut pondéral des enfants ou des parents. Les habitudes des parents, TV et activité physique, sont associées à l'axe 1. (Fig. 11.1) Ces résultats soulignent que l'activité physique des adolescents est un comportement complexe, qui nécessite de prendre en compte le contexte familial, et plus largement le contexte socioéconomique de l'adolescent.

En conclusion, dans cette première partie de notre travail, nous avons montré que les adolescents du département du Bas-Rhin ne sont pas épargnés par une prévalence élevée de l'obésité, une sédentarisation des modes de vie et une fréquence élevée du syndrome métabolique. Nous avons parallèlement confirmé que le statut socioéconomique et l'entourage familial étaient des facteurs déterminants. Le rôle de l'obésité dans le syndrome métabolique est bien établi. Cependant, tous les individus obèses ne développent pas un syndrome métabolique, ce qui indique que d'autres facteurs favorisent son apparition, parmi lesquels les habitudes de vie. Une meilleure compréhension de ces facteurs est indispensable à la mise en place de stratégies de prévention efficaces. Nos résultats suggèrent que l'activité physique, la sédentarité et l'alimentation doivent être considérés simultanément dans les analyses. Dans les études ultérieures, nous avons par conséquent essayé de prendre en compte, au mieux, l'alimentation dans les analyses relatives à l'activité

physique et l'activité physique dans celles relatives à l'alimentation.

Signalement bibliographique ajouté par : ULP – SCD – Service des thèses électroniques]

Prevalence and sociodemographic determinants of overweight in young French adolescents

C. Klein-Platat, A. Wagner, M. C. Haan, D. Arveiler, J. L. Schlienger, C. Simon

Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2003, Volume 19, N° 2, Pages 153-158

Pages 153-158:

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Pour les utilisateurs ULP, il est possible de consulter cette publication sur le site de l'éditeur :

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/103520912/HTMLSTART>

Il est également possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP:

peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr

[Signalement bibliographique ajouté par : ULP – SCD – Service des thèses électroniques]

Parent-child physical activity relationships in 12-year old French students do not depend on family socioeconomic status

A Wagner, C Klein-Platat, D Arveiler, MC Haan, JL Schlienger, C Simon

Diabetes & Metabolism, 2004, Vol 30, N°4, Pages 359-366

Pages 359-366:

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Pour les utilisateurs ULP, il est possible de consulter cette publication sur le site de l'éditeur :

<http://www.masson.fr/masson/portal/portal>

Il est également possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP:
peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr

Diet and physical activity profiles in French adolescents

Carine Klein-Platat¹, Anne-Elisabeth Perrin¹, Mohamed Oujaa¹, Aline Wagner¹, Marie-Christine Haan², Jean-Louis Schlienger¹, Chantal Simon¹

¹EA 1801, Louis Pasteur University, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg Cedex, France.

²Service de Promotion de la Santé auprès des Elèves, Inspection Académique du Bas-Rhin, 65 avenue de la Forêt Noire, 67000 Strasbourg

Correspondence and requests for reprints:

C. Simon

EA 1801, Epidemiology of Cardiovascular Diseases and Cancers. Influence of Nutrition and Physical Inactivity, Louis Pasteur University, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg Cedex, France

Tel : +33 (0)3 90 24 35 69

Fax : +33 (0)3 90 24 31 71

Email : chantal.simon@medecine.u-strasbg.fr

Running head: Diet and physical activity patterns

1 Abstract

2 **Background and objective:** Physical activity (PA) and diet are recognized as important
3 determinants of health. While dietary patterns have been identified in adults, less is known of
4 them in adolescents, and diet and PA have never been studied simultaneously. We
5 investigated diet and PA profiles in adolescents and examined how these profiles are
6 influenced by sociodemographic factors.

7 **Design:** In 2001, a cross-sectional study was conducted on a representative sample of 3437
8 12-year-old French adolescents of Eastern France. PA, sedentariness (SED) and diet habits
9 were assessed by questionnaires. Socioeconomic status (SES) was obtained from parents.
10 Complete data are available for 2968 adolescents.

11 **Results:** PA was positively associated with a higher probability to have consumed
12 fruit/vegetable/fruit juice more than four times the day preceding the survey ($p < 10^{-4}$). SED
13 was related to higher probabilities of a sweet beverage as being the most often consumed
14 drink ($p < 10^{-4}$), of having nibbled ($p < 10^{-4}$) and to have consumed French fries or chips
15 potatoes ($p < 10^{-4}$) the day preceding the survey. All these relationships were independent of
16 SES. Multiple correspondence analysis enabled identifying two specific combinations of
17 these behaviours. The first profile was defined by SED, sweet beverages as most often
18 consumed drink, TV nibbling and consumption of French fries or chips potatoes. The second
19 profile was characterized by PA and consumption of fruit/vegetable/fruit juice. SES was
20 significantly associated with the first profile whereas the size of the residence commune was
21 associated with the second profile.

22 **Conclusions:** Combinations of diet, PA and SED were identified in adolescents, indicating
23 that prevention programs targeting both diet and PA may lead enhanced outcomes.

- 1 **Keywords:** physical activity, sedentariness, adolescents, diet, multiple correspondence
- 2 analysis

Introduction

Participating in regular physical activity (PA) and eating a balanced diet are recognised to be beneficial for health. PA may protect from metabolic syndrome and several of its components such as insulin resistance and obesity, which are already observed in adolescents.(1-4)

Relationships of cardiovascular risk factors like obesity with sedentariness are well established for adults and adolescents.(5-7) Similarly, protective effects against metabolic risk of certain single nutrients or foods, like fruit and vegetables, have been suggested.(8-10)

However, current thinking is that diet has to be considered overall so that interactions among nutrients can be taken into account.(11, 12) By means of this approach, relations between dietary habits and PA have been identified,(13-17) and in addition some dietary patterns have been linked to the risk of chronic diseases in adults.(14, 18-20)

In children and adolescents, some studies have been concerned with the relations between several dietary behaviours and PA,(21, 22) but none has worked simultaneously on diet and PA to identify patterns. Such studies are all the more important because a better understanding of the relations among healthy behaviours is necessary for efficient prevention of cardiovascular risk.

The purpose of this cross-sectional study was to identify diet and PA profiles in a representative sample of 12-year-old adolescents of the eastern part of France, and see how these profiles are influenced by sociodemographic factors.

Subjects and methods*Subjects*

This study was conducted on a representative sample of middle school first level students (corresponding to US sixth graders) living in the Department of the Bas-Rhin (eastern

France). Briefly, one-third of all classrooms was selected using a random procedure stratified by size of the town (more or less than 50 000 inhabitants) and location or not of the school in a low economic environment. Participation was voluntary and 77.7% of the 4421 eligible students agreed to take part in the study. Among them, questionnaires were completed by 90% of the fathers and 96% of the mothers. Signed informed consent was obtained from the parents for all the students. The study was approved by the CNIL (French National Committee for Informatics and Liberties). Participation rates for children and parents did not differ by geographical localization or gender, and the study sample was found to broadly match the family educational background (1999 population census) of the targeted population. Lifestyle questionnaires were administered to the students from February to June, 2001. Self-administered questionnaires relating to demographic and socioeconomic (SES) factors were completed by the parents. Due to lacking data, 469 subjects were excluded from the analysis. The resulting sample size was 2968 adolescents aged 12.0 ± 0.6 years. This remaining population sample did not differ significantly from the entire sample regarding SES and prevalence of overweight.

Behavioral and socioeconomic data

An adolescent's PA was assessed with the "Modifiable Activity Questionnaire for Adolescents" (23) whose validity and reliability have been reported for junior high school students.(24) Participation in structured PA outside school during the past year was reported by the students who gave information on the weekly frequency and usual duration of each session. The number of months that each activity was performed over the past year was recorded and the average weekly time devoted to structured PA calculated. Time spent in structured PA was categorized in three classes: No structured PA, >0 to 2h20/week in

structured PA, and > 2h20/week in structured PA (2h20 corresponding to the median time devoted to structured PA of students practicing at least one structured activity). The time spent in sedentary activities (SED), e.g. television viewing, computer/video games and reading, was recorded for each day of a typical week and divided into three classes (<8h30/week, 8h30 to 14h/week and >14h/week). In our population, the reproducibility of this questionnaire assessed on a sample of 79 adolescents with a one-month test-retest interval was reasonably good with, in particular, intraclass correlations of 0.83 and 0.71, respectively for time spent in structured PA and SED.

Adolescents were asked about their dietary habits, for example, breakfast, snacks and fast food consumption. They indicated their most often consumed beverage: sweet drink or water. A frequency check list, based on the day preceding the survey, with the following nine items was administered: fruit, fruit juice, raw vegetable, cooked vegetable, processed meat, French fries and potato chips, cookies, candies, ice cream, sweet drink and TV nibbling.

Family annual income tax (a measure of income) and educational level reported by parents were used as an approximation of SES. Family income tax was classified into three categories (no family income tax, <2000€, >2000€). Level of family education was taken as the highest level attained by either parent and divided into three classes: low (no formal education, primary school or first years of secondary school), medium (secondary school or technical training) and high (university). The size of the residence commune (<2 000, 2 000-50 000, >50000 inhabitants, i.e. Urban Community of Strasbourg) was considered.

Statistical analysis

All analyses were carried out using the SAS software (version 8, SAS Institute Inc., Cary,

NC, USA). All statistical inferences were drawn at a significance level of 5%. χ^2 tests were used to compare qualitative variables according to gender.

To determine the relations among diet, PA and SED, logistic regression models were calculated with dietary habits as dependent variables and adjustment on gender and family income tax. Four food items were considered in the analysis: TV nibbling (yes/no), sweet beverages as most often consumed drink, consumption of fruit, vegetable, fruit juice (2 times, 3 or 4 times, > 4 times) and consumption of French fries or chips potatoes (yes/no) the day before the survey. A multiple correspondence analysis(25) was conducted to identify diet and PA profiles. This descriptive technique enables analyzing qualitative variables and is based on a disjunctive table whose columns correspond to the modalities of the variables (diet-, PA-, SED-related variables in our study) and the rows to the individuals. Its purpose was to determine the axis or the plane that provides the most informative graphical representation of the relationships. The ability of an axis to describe the layout is quantified by the percentage of information represented by this axis and by its eigenvalue. Multiple correspondence analysis identifying the modalities of the variables introduced into the model that contribute most to the construction of the successively determined axes. A contribution (in percentage) to the construction of each axis is associated with each modality. Variables that are not taken into account in the initial analysis can be projected as supplementary variables in the models. Socio demographic variables were considered in this way and their association with the axes tested using an ANOVA. Since no relevant differences were observed between genders, the analyses performed in the complete sample are presented.

Results

Characteristics of the subjects

The characteristics of the study population are presented in **Table 1**. The distribution of subjects by family income tax was similar for both genders. More than one-third of the adolescents did not practice any PA, with boys being more active than girls ($p < 10^{-4}$). In contrast, a third of the adolescents spent more than 14 h/week in SED, more boys than girls ($p = 0.01$). The day preceding the survey, scarcely a third of the adolescents consumed fruit/vegetable/fruit juice more than four times whereas a similar proportion consumed French fries or chips potatoes or nibbled in front of the TV. Sweet beverages and not water was the most often consumed drink for almost half the adolescents and particularly for boys ($p < 10^{-2}$).

Physical activity, sedentariness and diet relations

Relations of dietary habits with PA and SED are shown in **Table 2**. PA and SED were associated respectively positively and negatively with the probability to have consumed fruit/vegetable/fruit juice more than four times the day before. The probabilities to have a sweet beverage as the most often consumed drink compared to water and to have nibbled or consumed French fries or chips potatoes the day preceding the survey were positively related to SED (Odds Ratio (OR)=1.80, Confidence Interval (CI): 1.50-2.15, $p < 10^{-4}$; OR=2.79, CI: 2.28-3.41, $p < 10^{-4}$; OR=1.83, CI: 1.51-2.21, $p < 10^{-4}$) respectively, for the highest level of SED as compared to the lowest one).

Diet and physical activity profiles

In the multiple correspondence analysis, the first two axes are identified as the major axes, which accounted for 16.27% and 12.35% of the complete information (Figure 1). For interpretation of the representation, only the modalities of the variables with the highest

contributions to the axis were retained so that the sum of the contributions to the axis reached at least 80%. Two main profiles were identified. One was defined by SED, nibbling in the front of the TV, consumption of French fries and chips potatoes the day preceding the survey and the most often consumed drink. The other was characterized by PA and the consumption of fruit/vegetable/fruit juice the day preceding the survey (Figure 1). The projection of the modalities of family income tax on the plane defined by these two axes indicated that these modalities were significantly related to the first axis ($p < 10^{-4}$): a low income tax was associated with TV nibbling, a high level of SED, consumption of French fries and chips potatoes and sweet beverage as the most often consumed drink. Similar results were observed with parents' educational level as indicator of SES (data not shown). The size of the residence commune was associated with the second axis ($p < 10^{-3}$): to live in the urban Community of Strasbourg was associated with a higher level of PA and a higher consumption of fruit/vegetable/fruit juice.

Discussion

For the first time in adolescents, this study has identified, particular combinations of healthy behaviors related to diet and PA. Two distinct profiles could be highlighted. One was defined by PA and consumption of fruit/vegetable/fruit juice. The other was characterized by SED, nibbling in the front of the TV, consumption of French fries or chips potatoes and sweet beverage as most often consumed drink. This latter axis was associated with SES while the first axis was associated with the size of residency commune.

The profiles we identified support the hypothesis according to which more active subjects would have healthier dietary habits. In addition, the profiles show that more sedentary individuals would have less healthy diet habits. This relation between PA and dietary habits

has already been suggested in adults (13, 15-17, 19) and in one of the two main studies conducted in this field in children and adolescents.(21, 22) In this latter study (22), as in our work, physically active adolescents tended to have consumed more vegetables and fruit the day preceding the survey. The lack of association in the other study (21) could be partly explained by the consideration of diet through nutrients rather than patterns.

The concept of interrelations between health behaviours has been discussed for a long time.(14, 26) The two main behaviours combinations which have been distinguished in our work implicate PA and SED separately, each linked to distinct dietary habits. Our findings reinforce the hypothesis of a bidimensionality of health behaviours that says health behaviours tend to aggregate according to two axes. Our results suggest that PA and SED are distinct behaviours with different determinants. The profile containing PA was related to the size of the residence commune, whereas the profile containing SED was related to SES. This is in accordance with recent work suggesting that PA and SED would be determined by distinct parameters, respectively external and family environment factors.(27) SES parameters have already been associated with both physical activity and diet.(28-30) The higher availability of infrastructures in urban areas compared rural could explain the higher practice of PA, as suggested by the ecological model.(31) The socio demographic determinants of PA and dietary habits may have contributed to their clustering. On the other hand, certain activity patterns may favour specific dietary habits. This is the case for TV viewing and nibbling, but one can imagine that regular practice of exercise would also influence food choices.

Our work indicates that diet, PA and SED should be considered simultaneously in the prevention of major health problems such as cardiovascular risk factors. Actions targeting PA,

SED and diet simultaneously could thus offer a greater health benefit than the sum of individual interventions because of their synergetic effects of these factors. Synergetic or antagonistic effects of these behaviours are indeed conceivable. Certain authors have put forward the hypothesis that a change in one factor will lead to changes in associated factors and they have proposed a catalytic effect for PA (14).

One limit of our study lies in the food questionnaire used. Only a few food items were listed and only the consumptions the day before the survey were reported. Also, the adolescents we studied were young and probably still influenced by parental food habits. One should mention that the statistical method used to identify diet and PA profiles is somewhat subjective because decisions on the number of modalities participating in the construction of the axes are based on empirical guidelines. What is more, the combinations identified should be interpreted with caution because the two axes explained only one-third of the total variance. In conclusion, we have identified two main health behaviours profiles in adolescents which have not yet been described. Cardiovascular and obesity prevention programs that target both diet and PA, as well as their associated determinants, may attain enhanced outcomes.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Regime Local de la Caisse Regionale d'Assurance Maladie d'Alsace-Moselle. The authors wish to thank the medical staffs of the numerous schools for their participation in the data collection and Fatima Ghazlane for her technical assistance.

References

1. Brage S, Wedderkopp N, Ekelund U, et al. Objectively measured physical activity correlates with indices of insulin resistance in Danish children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1503-8.
2. Schmitz KH, Jacobs DR, Jr., Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1310-6.
3. Rodrigo CP, Van Praagh E, Gibney M, Sjoström M. ILSI Europe workshop on Diet and Physical Activity--Interactions for Health: summary and conclusions. 22-24 March, 1999 in Chamonix, France. International Life Sciences Institute. *Public Health Nutr* 1999;2:321-5.
4. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
5. Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1192-201.
6. Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz GA, Dietz WH. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:356-62.
7. Eisenmann JC, Bartee RT, Wang MQ. Physical activity, TV viewing and weight in U.S. Youth: 1999 Youth Risk Behavior Survey. *Obes Res* 2002;10:379-385.
8. Liu S, Manson JE, Lee IM, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000;72:922-8.
9. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Jama* 1998;279:23-8.
10. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *Jama* 1998;279:359-64.
11. Jacobs DR, Jr., Murtaugh MA. It's more than an apple a day: an appropriately processed, plant-centered dietary pattern may be good for your health. *Am J Clin Nutr* 2000;72:899-900.
12. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001;73:1-2.
13. Gillman MW, Pinto BM, Tennstedt S, Glanz K, Marcus B, Friedman RH. Relationships of physical activity with dietary behaviors among adults. *Prev Med* 2001;32:295-301.
14. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73:61-7.
15. Mensink GB, Loose N, Oomen CM. Physical activity and its association with other lifestyle factors. *Eur J Epidemiol* 1997;13:771-8.
16. Johnson NA, Boyle CA, Heller RF. Leisure-time physical activity and other health behaviours: are they related? *Aust J Public Health* 1995;19:69-75.
17. Uitenbroek DG. Relationships between leisure time physical activity for exercise and other health-related behaviors. *Soz Präventivmed* 1993;38:356-61.
18. Scali J, Richard A, Gerber M. Diet profiles in a population sample from

- Mediterranean southern France. *Public Health Nutr* 2001;4:173-82.
19. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:912-21.
 20. Millen BE, Quatromoni PA, Copenhafer DL, Demissie S, O'Horo CE, D'Agostino RB. Validation of a dietary pattern approach for evaluating nutritional risk: the Framingham Nutrition Studies. *J Am Diet Assoc* 2001;101:187-94.
 21. Broyles SL, Sallis JF, Zive MM, et al. Correlations among physical activity and eating behaviors in 4- to 7-year-old Anglo- and Mexican-American children. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20:405-10.
 22. Pate RR, Trost SG, Levin S, Dowda M. Sports participation and health-related behaviors among US youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:904-11.
 23. Pereira MA, FitzGerald SJ, Gregg EW, et al. A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:S1-205.
 24. Aaron DJ, Kriska AM, Dearwater SR, Cauley JA, Metz KF, LaPorte RE. Reproducibility and validity of an epidemiologic questionnaire to assess past year physical activity in adolescents. *Am J Epidemiol* 1995;142:191-201.
 25. Greenacre MJ. Theory and applications of correspondence analysis. London: Academic press, 1984.
 26. Blair SN, Jacobs DR, Jr., Powell KE. Relationships between exercise or physical activity and other health behaviors. *Public Health Rep* 1985;100:172-80.
 27. Gordon-Larsen P, McMurray RG, Popkin BM. Determinants of adolescent physical activity and inactivity patterns. *Pediatrics* 2000;105:E83.
 28. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 2004;79:6-16.
 29. Goran MI, Reynolds KD, Lindquist CH. Role of physical activity in the prevention of obesity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:S18-33.
 30. Perrin AE, Dallongeville J, Ducimetiere P, et al. Interactions between traditional regional determinants and socio-economic status on dietary patterns in a sample of French men. *Br J Nutr* 2005;93:109-14.
 31. Davison KK, Birch LL. Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research. *Obes Rev* 2001;2:159-71.

Table 1: Characteristics (%) of the study population by gender.^(a)

	Girls (n=1492)	Boys (n=1476)	p
Family income tax			
Low	40.8	38.8	0.24
Medium	42.8	42.6	
High	16.4	18.6	
Physical activity (time/wk)			
0	42.8	26.3	<10 ⁻⁴
2h20	34.1	31.5	
>2h20	23.1	42.2	
Sedentary activities (time/wk)			
8h30	35.6	31.2	0.01
8h30 –14h	33.7	33.5	
>14h	30.7	35.3	
Fruit/vegetable/fruit juice			
2 times the day before	31.6	33.5	0.54
2 – 4 times the day before	37.3	36.3	
>4 times the day before	31.1	30.2	
Most often consumed drink			
Sweet beverage	40.7	46.5	<10 ⁻²
French fries, chips potatoes the day before			
Yes	32.0	33.3	0.45
Nibbling in the front of the TV			
Yes	28.3	30.8	0.14

^(a)Comparisons were conducted by ² tests.

15

Table 2: Relations of dietary habits with physical activity (PA) and sedentary activities (SED)^(a)

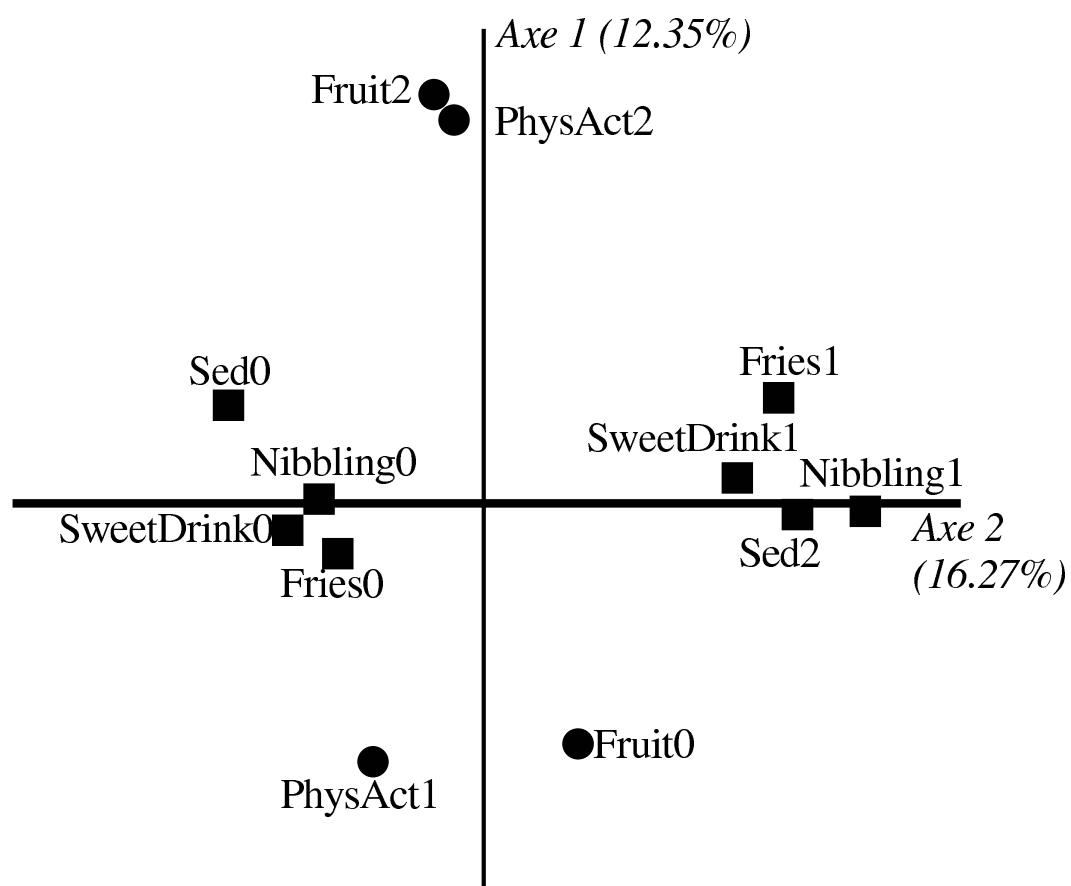
Dependent variable	Fruit/vegetable/fruit juice >4 times the day preceding the survey		Sweet beverage as most often consumed drink		Consumption of French fries, chips potatoes the day before		Nibbling in the front of TV	
	OR (CI)	p	OR (CI)	p	OR (CI)	p	OR (CI)	
Physical activity (time/week)								
0	1	<10 ⁻⁴	1	0.08	1	0.10	1	0
2h20	0.964 (0.790-1.177)		0.831 (0.693-0.996)		0.819 (0.676-0.993)		0.943 (0.777-1.145)	
>2h20	1.565 (1.293-1.895)		0.996 (0.832-1.194)		0.969 (0.802-1.171)		0.894 (0.736-1.087)	
Sedentary activities (time/week)								
8h30	1	0.02	1	<10 ⁻⁴	1	<10 ⁻⁴	1	<
8h30-14	0.919 (0.761-1.110)		1.176 (0.980-1.411)		1.221 (1.003-1.485)		1.517 (1.231-1.870)	
>14	0.761 (0.627-0.924)		1.681 (1.401-2.017)		1.710 (1.410-2.073)		2.721 (2.223-3.330)	

^(a)Logistic regression model was used with adjustment on gender and family income tax.

Legends

Figure 1: Diet, physical activity and sedentariness profiles in adolescents by multiple correspondence analysis.

A identifies the modalities contributing mainly to the first axis, those contributing mainly to the second axis are surrounded by a . Fruit0, 2: consumption of fruit, vegetables, fruit juice, 2 times, >4 times the day before the survey. PhysAct1, 2: physical activity's time, 2h20, >2h20 h/week. Sed0, 2: sedentary activities'time, 8h30, >14h/week. Fries0, 1: no consumption or consumption of French fries, chips potatoes the day before the survey. Sweet drink0, 1: water or sweet beverage as most often consumed drink. Nibbling0,1: no nibbling or nibbling in front of TV the day before the survey.

Figure 1

Activité physique, obésité et syndrome métabolique

Publications

C. Klein-Platat, M. Oujaa, A. Wagner, M.C. Haan, D. Arveiler, J.L. Schlienger, C. Simon. Physical activity is inversely related to waist circumference in 12-y-old French adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005 ; 29(1) : 9-14.

C. Klein-Platat, A. Wagner, T. Klumpp, B. Schweitzer, C. Simon. Relations of physical activity with metabolic syndrome and low-grade inflammation in adolescents. *Soumis à publication*.

M. Buchheit, C. Klein-Platat, M. Oujaa, C. Simon. Habitual physical activity, physical fitness and heart rate variability in adolescents. *Soumis à publication*.

Dans notre première partie, nous avons montré une généralisation d'un mode de vie sédentaire chez l'adolescent. Dans cette seconde partie, notre objectif a été de déterminer si l'activité physique était susceptible de moduler la relation entre l'obésité et i) le syndrome métabolique et un état pro-inflammatoire, d'une part, ii) la variabilité cardiaque, d'autre part. La variabilité cardiaque est en effet reconnue, au moins chez l'adulte, comme un bon prédicteur du risque cardiovasculaire en général et de la mortalité coronarienne en particulier. Dans un second temps, nous avons examiné si l'influence de l'activité physique sur le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire était en partie liée à un effet sur différentes sécrétions de l'adipocyte.

A partir des données de la population P1, nous avons, dans un premier temps, confirmé que l'activité physique était inversement associée non seulement à l'IMC mais également au tour de taille, indépendamment de l'IMC. Le tour de taille est, chez l'adolescent comme chez l'adulte, un bon marqueur de la graisse abdominale. Comme chez l'adulte, il a été associé à différentes anomalies du syndrome métabolique. Nos résultats indiquent que l'activité physique serait plus spécifiquement associée à la graisse abdominale et au syndrome métabolique. La relation de l'activité physique avec le tour de taille est plus forte chez les adolescents en surpoids que chez les adolescents de poids normal, soulignant l'intérêt d'actions visant l'activité physique, indépendamment des effets attendus sur le surpoids.

Dans un deuxième temps, les données de P2 (n=637 adolescents) nous ont permis de préciser les relations entre l'activité physique et les différentes composantes du syndrome métabolique. Dans cette population d'adolescents âgés de $11,54 \pm 0,02$ ans en moyenne, 6 % présentent un syndrome métabolique, selon la définition NCEP adaptée à l'adolescent, soit 26,2 % des adolescents obèses et aucun des adolescents de poids normal. Nous avons également pu confirmer que, comme chez l'adulte, la leptine et le $\text{TNF}\alpha$ récepteur sont augmentés en présence d'un surpoids alors que l'adiponectine est plus basse. Déjà à cet âge, l'excès de poids s'accompagne d'une augmentation de l'IL6 et de la CRP, deux marqueurs de l'inflammation. Cette étude nous a permis d'identifier une association bénéfique de l'activité physique avec la résistance à l'insuline, évaluée par l'indice HOMA, et, pour la première fois chez l'ado-

lescent, avec l'IL6. Ces relations sont indépendantes des effets de l'activité physique sur la masse grasse et de la répartition des graisses, indiquant l'existence d'autres points d'impact de l'activité physique. L'activité physique est également liée à la leptine, mais pas aux autres adipokines étudiées (adiponectine et TNF α récepteur). Cette relation n'explique pas l'effet de l'activité physique avec la résistance à l'insuline et l'état pro-inflammatoire.

Dans un troisième temps, l'activité physique a été évaluée de façon plus précise par accélérométrie triaxiale, dans un sous-échantillon de P2 (P2ap), afin de déterminer si elle est liée à la variabilité cardiaque. Nous avons pu montrer que l'activité physique régulière, d'intensité même modérée (> 4 METs), pendant 30 minutes par jour en moyenne, est associée à une meilleure capacité cardiorespiratoire. En revanche, nos résultats indiquent qu'une activité physique plus intense (> 6 METs), 60 minutes par semaine en moyenne, semble nécessaire pour observer un effet favorable de l'activité physique sur la variabilité cardiaque.

Dans cette seconde partie de notre travail, nous avons montré que, chez l'adolescent comme chez l'adulte, l'existence d'un surpoids et d'un syndrome métabolique est associée à un état pro-inflammatoire, qui pourrait participer au risque cardiovasculaire lié à l'obésité. Nos résultats indiquent par ailleurs, qu'indépendamment de ses effets sur la composition corporelle, l'activité physique est associée favorablement à la localisation de la graisse, à l'existence d'un syndrome métabolique, à l'insulino-résistance et à l'état pro-inflammatoire. Les mécanismes ne sont pas complètement élucidés. Ils ne semblent pas impliquer les adipokines.

[Signalement bibliographique ajouté par : ULP – SCD – Service des thèses électroniques]

Physical activity is inversely related to waist circumference in 12-y-old French adolescents

C Klein-Platat, M Oujaa, A Wagner, MC Haan, D Arveiler, JL Schlienger and C Simon

International Journal of Obesity, 2005, Vol 29, Pages 9-14

Pages 9-14:

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Il est possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP:
peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr

Relationships of physical activity with metabolic syndrome and low-grade inflammation in adolescents

Carine Klein-Platat¹, Aline Wagner¹, MD, PhD, Theo Klumpp², MD, Brigitte Schweitzer³, MD,
Chantal Simon¹, MD, PhD

¹EA 1801, Louis Pasteur University, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg Cedex, France

²Laboratory of Medical Biology, 1 rue Kuhn, 67000 Strasbourg, France

³Academic Inspection of the Department of Bas-Rhin, 67000 Strasbourg, France

First Author: Klein-Platat

Short title: Physical activity, insulin and inflammation

Address for correspondence:

C. Simon

EA 1801. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and Cancers. Influence of Nutrition and
Physical Inactivity, Louis Pasteur University,

4 rue Kirschleger

67085 Strasbourg Cedex, France

Tel: +33 (0)3 90 24 34 46

Fax: +33 (0)3 90 24 31 71

Email: chantal.simon@medecine.u-strasbg.fr

Total word count: 5025

Search codes: 8, 113, 26, 135

Abstract

Background: Physical activity (PA) has beneficial effects on the metabolic syndrome (MS) features and low-grade inflammation in adults. These associations have been scarcely studied in adolescents and whether or not they depend on adiposity, fat localization and adipocyte products is not established.

Methods: Cross-sectional data of 637 12-year-old adolescents participating in ICAPS. Measurements of weight, height, body fat mass (BF), waist (W) and hip (H) circumferences. Determination of classical MS components, insulin resistance by HOMA, two inflammatory markers (interleukine 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP)), and leptin, adiponectin and TNF- α receptor. Assessment of PA by questionnaire.

Results: MS was present in 5.8% of the adolescents (26.2% of the overweight; none of normal weight). The adolescents who did not practice regular PA had a marginally significant higher risk of MS as compared to the more active adolescents (odds ratio = 1.71; confidence interval: 0.74-3.93; $p=0.10$). A beneficial association between PA and all MS features was found, but only the inverse relationship with HOMA ($p<0.02$) and IL-6 ($p<0.01$) was independent of BF and of the W to H ratio. PA was inversely associated with plasma leptin ($p<10^{-4}$) but not with plasma adiponectin or TNF- α receptor. The relation of PA with HOMA and IL-6 persisted after further adjustment for adipocyte products and IL-6 and HOMA, respectively.

Conclusion: In adolescents, PA is inversely related to HOMA and IL-6, independently of adiposity and fat localization. These relationships are not accounted for by adipocyte products.

Key words: exercise, syndrome X, insulin, inflammation

Introduction

In adults the beneficial effect of regular physical activity (PA) on the traditional components of the metabolic syndrome (MS) is well documented. Recent studies indicate that PA is also inversely associated with low-grade inflammation,¹ which is increasingly recognized as a significant feature of MS and as an independent predictor of ischemic events.²

In children and adolescents, PA has similarly been found to be favorably associated with several MS features and with the risk of MS at young adult age.³ The more convincing studies concern insulin sensitivity^{4,7} and dyslipidemia⁶ while the beneficial effects of PA on blood pressure (BP)⁶ have been demonstrated mainly for overweight children and adolescents with hypertension. As previously described for adults, an elevation of inflammatory markers, in particular C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6), has been reported in obese adolescents.⁸⁻¹⁰ Two studies have examined the influence of PA on CRP in youth. While an inverse association between regular PA and CRP was observed in one,⁸ the other failed to show any effect of an eight-month physical training program in obese adolescents.¹¹ The relationship of PA with IL-6 has never been studied in youth.

The mechanisms by which PA acts are not entirely understood. Increasing data indicate that the improvement of insulin sensitivity is not totally explained by the influence of PA on body composition. It has been suggested, among other possibilities, that PA could target some of the cytokines expressed by adipose tissue, such as adiponectin, leptin or tumor necrosis factor- α (TNF- α), that are suspected to modulate insulin sensitivity and inflammatory processes.^{2,12} In adults, the influence of PA on these molecules, that have been studied essentially for acute exercise, is unclear.¹³⁻¹⁶ In youths, only the relationships with leptin have been examined. An inverse relationship independent of adiposity between regular PA and leptin has been observed.¹⁷ Moreover, changes in leptin have been found to be related to changes in fitness induced by a training program in obese adolescents.¹⁸

The aim of this cross-sectional study was to investigate the associations between leisure-time PA, MS components and two inflammation surrogates (IL-6 and CRP) in adolescents

participating to the ICAPS intervention study.¹⁹ Our hypothesis is that PA has an effect on MS independent of adiposity and fat localization and can therefore contribute to the heterogeneity of the relationship between obesity and the metabolic or inflammatory profiles. We also wished to examine whether certain adipocyte products (leptin, adiponectin and TNF- α receptor) might partly explain the beneficial relationships of PA with these two profiles.

Methods

Population

ICAPS is an ongoing randomized intervention study begun in 2002 that is aimed at encouraging PA to reduce weight gain and cardiovascular risk.¹⁹ Briefly, 1048 12-year-old adolescents of eight randomized public schools of the Department of the Bas-Rhin were eligible to participate. In order to have a broad socioeconomic context, randomization was carried out after stratification on sociogeographical criteria. Ninety-one percent of the eligible students participated in the study and two-thirds agreed to provide a blood sample. Due to some lacking and non-fasting data, 637 subjects are considered in the present work. This study population did not differ significantly from the entire sample regarding socioeconomic status and prevalence of overweight. ICAPS has been reviewed and approved by the local Ethics Committee and the public schools' governing bodies. Consent to participate was obtained from all the children and their parents.

Clinical and anthropometric measurements

An initial physical and medical examination was conducted by trained professionals according to standardized methods.¹⁹ Height, weight, waist (W) and hip (H) circumferences were measured and the W to H ratio (WHR) calculated. The percentage of body fat (BF) was evaluated by bioelectrical impedance (Tanita TBF-310, Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Body mass index (BMI) was calculated as the weight, in kilograms, divided by the height, in meters squared and overweight was defined according to the international references.²⁰ BP and heart rate were measured on seated children after a 5-min rest using a fully automatic BP monitor (Omron M4-I, Omron Healthcare, UK) and an adapted cuff size. Self-assessed

Tanner stages²¹ was used to determine the sexual maturity of the adolescents and plasma follicle stimulating hormone was measured.

Physical activity

The adolescents' PA was assessed with the "Modifiable Activity Questionnaire for Adolescents"^{19,22} whose validity and reliability have been reported for junior high school students²³ and in our population.¹⁹ Participation in structured PA outside school during the past year was reported by the students who gave information on the weekly frequency and usual duration of each session. Time spent in structured PA was categorized in three classes: None, >0 to 2h30/week and >2h30/week (2h30 corresponding to the median time devoted to structured PA by students practicing at least one structured activity).

Laboratory analysis

Subjects were asked to fast for a minimum of 10h before the blood sampling, which was performed in the morning before the medical examination with minimal venous stasis. All blood samples were processed within 3h and the serum and aliquoted for immediate analysis or long-term storage at -80 °C until assay (IL-6, TNF- α receptor, adiponectin, CRP).

Plasma glucose concentrations were determined using a glucose oxidase method with an intra-assay coefficient of variation (CV) <1.8%. Plasma high density lipoprotein (HDL) cholesterol was analyzed with a cholesterol oxidase method (CV: 3-6%) in the supernatant fraction after precipitation of non-HDL lipoproteins with magnesium-dextran precipitating reagent. Plasma triacylglycerols (TG) were determined using a standard glycerol blanked enzymatic triacylglycerol method (CV: 1.6%). Plasma insulin was determined by chemiluminescence immunoassays performed on an Advia-Centaur automatic analyzer (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) with a mean intra-assay CV of 4.5%. CRP was measured by immunoassay using the Synchron-LX system (Beckman Coulter, Galway, Ireland) with intra- and interassay CVs of 5% and 7.5%, respectively. IL-6, adiponectin and TNF- α receptor were measured by ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). The intra- and interassay CVs were respectively 2.8% and 4.5% for IL-6, 2.9% and 6.5% for

adiponectin, and 4.4% and 6.1% for TNF- α receptor. Plasma leptin was measured by immunoradiometric assay using a commercial kit (Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Webster, Texas, USA). The intra- and interassay CVs were 3.7% and 5.1%, respectively. Insulin resistance was estimated by the homeostasis model assessment (HOMA), calculated as $\text{insulin}(\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose}(\text{mmol/L}) / 22.5$.

Since no standard definition exists for MS in children or adolescents, subjects were classified as having MS if they met three or more criteria of the NCEP III adult definition.²⁴ Cutoff points chosen to define the presence of one of MS features were $>90^{\text{th}}$ percentile, $<5^{\text{th}}$ percentile and $>90^{\text{th}}$ percentile for age and sex (Medical National Heart, Lung and Blood Institute)^{25,26} respectively for TG, HDL cholesterol and BP; >1.1 g/l for glucose; $>95^{\text{th}}$ percentile of the British reference curves for W.²⁷

Statistical analysis

Data are presented as means $\pm$ standard errors (SE) or percentages. Comparisons between the different groups were analyzed by means of general linear models. Spearman correlation coefficients were calculated between adipocyte products and MS features. The relationships of PA with MS features and adipocyte products were analyzed by means of general linear regression models, taking into account different sets of covariables: (i) gender and sexual maturity, (ii) additional adjustment for BF and WHR, (iii) additional adjustment for adipokines. Interaction factors were considered in order to evaluate a possible heterogeneity of the associations across levels of the other factors. Since no interaction was observed with gender, all the results are presented with boys and girls together. Log transformation was performed for variables with significant deviation from a normal distribution. This concerned insulin, HOMA, CRP, TG and leptin. All statistical analyses were carried out using the SAS software (version 8, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Characteristics of the subjects

The characteristics of participants are presented in Table 1. The subjects were 11.54 ± 0.02 years old with 22.1% of them being overweight. More than one-third of the adolescents did not practice any structured PA outside school. On average, these adolescents spent 2h13/week in structured PA.

Metabolic syndrome and adipocyte products

The clinical and biological characteristics of the participants are detailed in Table 2 with weight and MS specification and adjustment on gender and sexual maturity. MS was present in 5.8% of the entire sample, in 26.2% of the overweight but in none of the normal weight adolescents. Classical MS features were higher or more often encountered among overweight without and with MS compared to normal weight subjects. The normal weight subjects had also lower insulin resistance as estimated by HOMA ($p < 10^{-4}$) and lower levels of inflammatory markers ($p < 10^{-4}$ and $p < 10^{-3}$ for CRP and IL-6, respectively). They also had higher levels of adiponectin ($p < 10^{-3}$) and lower levels of leptin ($p < 10^{-4}$) and TNF- α receptor ($p < 10^{-4}$).

All MS features, including inflammatory markers, were unfavorably associated with BF ($p < 10^{-4}$; data not shown). After adjustment on BF, leptin was unfavorably associated with MS features ($p < 10^{-4}$), except HDL cholesterol and BP, and with inflammatory markers ($p < 10^{-3}$). TNF- α receptor was related unfavourably to W ($p < 10^{-4}$), BP ($p < 0.02$), HOMA ($p < 0.02$), HDL cholesterol ($p < 0.01$) and inflammatory markers ($p < 10^{-4}$). In contrast adiponectin was favorably related to W ($p < 0.01$), HOMA ($p < 10^{-2}$), HDL cholesterol ($p < 10^{-4}$) and TG ($p < 10^{-3}$) but not to inflammatory markers.

Physical activity, metabolic syndrome and low-grade inflammation

The adolescents who did not practice regular PA had a marginally significant higher risk of MS as compared to the more active adolescents (odds ratio = 1.71; confidence interval: 0.74-3.93; $p = 0.10$). The levels of MS features and adipocyte products by PA tertiles are presented

in Table 3 after adjustment for gender and sexual maturity. PA was favorably and significantly associated with BF ($p < 10^{-3}$) and with all MS features including all inflammatory factors except BP and HDL cholesterol (Table 3). PA was also inversely associated with leptin ($p < 10^{-4}$) but not with adiponectin or TNF- α receptor.

The relationships of PA with MS features and adipocyte products are presented in Table 4 after further adjustment on BF and WHR. Only the relationships of PA with HOMA, IL-6 and with leptin but not with the other MS components remained significant. The relationships of PA with HOMA and IL-6 remained significant even after additional adjustment on the three adipocyte products ($p = 0.02$ and 0.03 , respectively). Further adjustment on HOMA and IL-6 respectively did not modify the relation between PA and IL-6 ($p = 0.01$) and HOMA ($p = 0.04$). Fully adjusted HOMA and plasma IL-6 are illustrated in Figure 1 according to PA tertiles.

Discussion

This cross-sectional study demonstrates that regular PA is inversely associated with insulin resistance and IL-6, a proinflammatory cytokine, in adolescents independent of adiposity and fat localization. In contrast, the beneficial relationships of PA with the other MS features were explained by its association with BF. While these results are in line with other studies, the relationship between PA and IL-6 levels has not yet been reported for adolescents. Our data further indicate that the beneficial effect of PA is not explained by an influence on the adipocyte products studied here, namely leptin, adiponectin and TNF- α receptor.

Low PA has been related to increased fasting insulin or insulin resistance measured by HOMA in different observational studies in youth as previously described in adults. In one of the studies,²⁸ changes in PA over a six-year follow-up were inversely associated with changes in plasma insulin. The inverse relationship between PA and insulin resistance was confirmed in smaller studies using insulin clamps to measure insulin sensitivity more precisely and in some intervention studies focusing mostly on obese subjects.^{5-7,29} As in most of these reports, the relationships of PA with insulin resistance was independent of adiposity and fat distribution. However we did not observe an independent association between PA

and resting BP or plasma lipids. This is consistent with earlier studies showing a small effect of PA on BP in children with high normal BP only.⁶ Similarly, there is indecisive data that PA has beneficial effects in youth on the lipid levels, independent of adiposity.⁶

CRP is an inflammatory marker synthesized by hepatocytes in response to IL-6, TNF- α and other cytokines. A convincing body of evidence has established low-grade inflammation as a strong independent risk factor for development of cardiovascular disease. Our results confirm reports⁸⁻¹⁰ showing that CRP and IL-6 are increased in overweight adolescents and might represent, as for adults,² an early component of MS. Also, PA has been favourably related to different inflammation markers,¹ including IL-6 and CRP, in adults.³⁰ The inverse association between PA and IL-6 in the present study population indicates that such a beneficial relationship is observed as early as in adolescence. At variance with most studies, of which two were on children,^{8,11} there was no association between PA and CRP levels. Other recent observational studies in adults could also not demonstrate a significant independent association between PA and CRP.³¹⁻³³ The reason for these differences remains unclear. One possibility is that the association between PA and inflammation markers depends on the type and intensity of PA. Age or presence of metabolic abnormalities may be important. The low variability of CRP in our subjects may also have made a relationship with PA difficult to detect.

Several mechanisms might explain the favourable effect of PA on insulin sensitivity and inflammatory markers, among which are the beneficial effect of PA on body weight and fatness. However, the beneficial association of PA remained significant after controlling for adiposity. An enhancement of glucose transport in muscle cells and of peripheral microcirculation has been proposed to explain the insulin sensitivity improvement.³⁴ The inverse relationships of regular PA with IL-6, in apparent contradiction with the acute transient increase observed after exercise, may be due partly to the muscular production of natural cytokine inhibitors after each bout of exercise.¹⁵ On the other hand, PA could also modulate adipocytokines. It is well established that adipocyte secretion products participate in the metabolic features associated with obesity. A deleterious effect on insulin

sensibility^{12,35-37} has been suggested for leptin and TNF- α receptor. In addition to TNF- α , which is a proinflammatory cytokine, leptin might also contribute indirectly to systemic inflammation.¹² Conversely adiponectin is thought to improve insulin sensitivity³⁸ and to have antiinflammatory properties.³⁸

Our study further indicates that these adipocytokines may mediate obesity-dependent effects of PA on MS. However, present results suggest that they do not directly account for the beneficial effects of PA on insulin resistance and IL-6 plasma levels. The absence of a relationship between PA and adiponectin levels is in agreement with intervention studies in which adiponectin was not affected by a training program.^{39,40} An inverse relationship between PA and TNF- α or TNF- α receptor has sometimes been reported but could require high-intensity activities.¹⁵ The inverse relationship between PA and leptin observed here, as in a recent study in children,¹⁷ contrasts with the absence of leptin changes after endurance training or acute exercise when body composition is unaltered.⁴⁰ In any case, leptin was not a contributory factor to the effects of PA in our population.

Limitations of this study include its cross-sectional design, which does not permit a cause-and-effect association. Another weakness is that PA was self-reported, so that inaccuracies cannot be ruled out. Finally, we used antibodies directed against the full-length adiponectin protein rather than the biologically active globular form, which may have masked true relationships with PA.⁴¹

Due to the absence of a commonly accepted definition of MS for children and adolescents, comparison of MS prevalence among studies is difficult. Nonetheless, the 6% prevalence found here is far lower than the about 10-12% prevalence reported in recent US and Canadian studies on adolescents.⁴² These differences reflect higher obesity prevalence in North-America but might also be partly due to PA differences among populations.

In summary, our study adds to the growing amount of data suggesting that regular PA is associated with improved insulin sensitivity and reduced systemic low-grade inflammation by mechanisms that implicate neither adiposity nor adipocyte products. These data further indicate that PA should be strongly encouraged in adolescents, not only for its effect on

energy balance and body composition, but also for its preventive effect against cardiovascular diseases.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Regime Local de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie d'Alsace-Moselle and the French Public Authorities in the framework of PNNS and INSERM. We thank the medical staffs for their active participation, F. Goupilleau and EA3072 for adipokins biochemical measurements and F. Ghazlane and for her technical assistance.

References

1. Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2003;5:299-307.
2. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:431-53, table of contents.
3. van Mechelen W, Twisk JW, Post GB, Snel J, Kemper HC. Physical activity of young people: the Amsterdam Longitudinal Growth and Health Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1610-6.
4. Brage S, Wedderkopp N, Ekelund U, Franks PW, Wareham NJ, Andersen LB, Froberg K. Objectively measured physical activity correlates with indices of insulin resistance in Danish children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1503-8.
5. Ramirez-Lopez G, Gonzalez-Villalpando C, Sanchez-Corona J, Salmeron-Castro J, Gonzalez-Ortiz M, Celis-de la Rosa A, Valles-Sanchez V. Weight, physical activity, and smoking as determinants of insulinemia in adolescents. *Arch Med Res.* 2001;32:208-13.
6. Twisk JW. Physical activity, physical fitness and cardiovascular health. In: Armstrong N., vanMechelen W. *Paediatric exercise and medicine.* Oxford University Press. 2000:253-263.
7. Ku CY, Gower BA, Hunter GR, Goran MI. Racial differences in insulin secretion and sensitivity in prepubertal children: role of physical fitness and physical activity. *Obes Res.* 2000;8:506-15.
8. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149:139-50.
9. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001;107:E13.
10. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.
11. Barbeau P, Litaker MS, Woods KF, Lemmon CR, Humphries MC, Owens S, Gutin B. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity. *J Pediatr.* 2002;141:415-20.
12. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-56.
13. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:421-4.
14. Ferguson MA, White LJ, McCoy S, Kim HW, Petty T, Wilsey J. Plasma adiponectin response to acute exercise in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91:324-9.
15. Drenth JP, Krebbers RJ, Bijzet J, van der Meer JW. Increased circulating cytokine receptors and ex vivo interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production but decreased tumour necrosis factor-alpha production after a 5-km run. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:866-72.
16. Hulver MW, Houmard JA. Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med.* 2003;33:473-82.

17. Romon M, Lafay L, Bresson JL, Oppert JM, Borys JM, Kettaneh A, Charles MA. Relationships between physical activity and plasma leptin levels in healthy children: the Fleurbaix-Laventie Ville Sante II Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1227-32.
18. Barbeau P, Gutin B, Litaker MS, Ramsey LT, Cannady WE, Allison J, Lemmon CR, Owens S. Influence of physical training on plasma leptin in obese youths. *Can J Appl Physiol.* 2003;28:382-96.
19. Simon C, Wagner A, DiVita C, Rauscher E, Klein-Platat C, Arveiler D, Schweitzer B, Triby E. Intervention centred on adolescents' physical activity and sedentary behaviour (ICAPS): concept and 6-month results. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 3:S96-S103.
20. 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.
21. Morris MM, Udry JR. Validation of a self-administred instrument to assess stage of adolescent development. *J Youth Adol.* 1980;9:271-280.
22. Pereira MA, FitzerGerald SJ, Gregg EW, Joswiak ML, Ryan WJ, Suminski RR, Utter AC, Zmuda JM. A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29:S1-205.
23. Aaron DJ, Kriska AM, Dearwater SR, Cauley JA, Metz KF, LaPorte RE. Reproducibility and validity of an epidemiologic questionnaire to assess past year physical activity in adolescents. *Am J Epidemiol.* 1995;142:191-201.
24. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285:2486-97.
25. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Bethesda MNH, Lung, and Blood Institute. September 1991.
26. National High Blood Pressure Education Program. Report of the Expert Panel on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Bethesda MNH, Lung, and Blood Institute. 1987.
27. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:902-7.
28. Raitakari OT, Taimela S, Porkka KV, Telama R, Valimaki I, Akerblom HK, Viikari JS. Associations between physical activity and risk factors for coronary heart disease: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29:1055-61.
29. Schmitz KH, Jacobs DR, Jr., Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:1310-6.
30. Jankord R, Jemiole B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:960-4.
31. Rawson ES, Freedson PS, Osganian SK, Matthews CE, Reed G, Ockene IS. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1160-6.
32. Verdaet D, Dendale P, De Bacquer D, Delanghe J, Block P, De Backer G. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2004;176:303-10.
33. Fredrikson GN, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G, Nilsson J. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism.* 2004;53:1436-42.

34. Vague P. Syndrome polymétabolique. In: Flammarion M-S, ed. *Traité de Nutrition clinique de l'adulte*; 2001:52-58.
35. Chu NF, Chang JB, Shieh SM. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children. *Obes Res*. 2003;11:532-40.
36. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan-The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1265-71.
37. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, Fleta J, Giner A, Juste MG, Sarria A, Bueno M. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res*. 2002;34:394-9.
38. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:293-300.
39. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E861-5.
40. Houmard JA, Cox JH, MacLean PS, Barakat HA. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism*. 2000;49:858-61.
41. Tomas E, Kelly M, Xiang X, Tsao TS, Keller C, Keller P, Luo Z, Lodish H, Saha AK, Unger R, Ruderman NB. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2004;63:381-5.
42. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:351-75, table of contents.

Legend

Figure 1: HOMA and plasma IL-6 in 12-year-old adolescents by physical activity tertiles (means $\pm$ SE, adjusted for gender, sexual maturity, body fat, waist to hip ratio, adipocyte products and IL-6 and HOMA respectively). Comparisons were made by general linear models.

Table 1: Characteristics of the study population (n=637). Values are means $\pm$ SE or percentages.

Variable	Means (SE)
Age (y)	11.54 $\pm$ 0.02
Boys (%)	49.37
Weight (kg)	42.21 $\pm$ 0.38
Height (cm)	149.57 $\pm$ 2.87
BMI (kg/m²)	18.73 $\pm$ 0.14
Overweight* (%)	22.14
Physical activity (time/wk)	2h13 $\pm$ 0h07
Participation in physical activity (%)	65.35

*International gender and age-specific body mass index cutoffs⁴³

Table 2: Clinical and biological characteristics of the study population with weight and metabolic syndrome (MS) status specification (adjusted means $\pm$ SE*).

Variable	Normal weight	Overweight***		p
	n=496	Without MS n=104	With MS n=37	
Body fat (%)	15.2 $\pm$ 0.26	27.86 $\pm$ 0.57 ^a	31.08 $\pm$ 0.94 ^{ab}	<10 ⁻⁴
Waist circumference (cm)	60.93 $\pm$ 0.25	74.55 $\pm$ 0.55 ^a	79.62 $\pm$ 0.92 ^{ab}	<10 ⁻⁴
Systolic blood pressure (mm Hg)	106.09 $\pm$ 0.52	111.10 $\pm$ 1.15 ^a	118.15 $\pm$ 1.92 ^{ab}	<10 ⁻⁴
Insulin**(μU/ml)	7.06 $\pm$ 0.18	11.20 $\pm$ 0.40 ^a	15.66 $\pm$ 0.65 ^{ab}	<10 ⁻⁴
HOMA**	1.60 $\pm$ 0.04	2.59 $\pm$ 0.09 ^a	3.61 $\pm$ 0.15 ^{ab}	<10 ⁻⁴
Triacylglycerols** (g/l)	0.68 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.02 ^a	1.26 $\pm$ 0.04 ^{ab}	<10 ⁻⁴
HDL cholesterol (g/l)	0.50 $\pm$ 0.01	0.45 $\pm$ 0.01 ^a	0.34 $\pm$ 0.02 ^{ab}	<10 ⁻⁴
Interleukin-6 (pg/ml)	0.69 $\pm$ 0.03	0.88 $\pm$ 0.07 ^a	1.12 $\pm$ 0.12 ^a	<10 ⁻³
C reactive protein** (mg/l)	0.82 $\pm$ 0.10	1.59 $\pm$ 0.22 ^a	1.88 $\pm$ 0.37 ^a	<10 ⁻⁴
Leptin** (ng/ml)	10.20 $\pm$ 0.45	31.47 $\pm$ 0.99 ^a	36.51 $\pm$ 1.64 ^{ab}	<10 ⁻⁴
Adiponectin (pg/ml)	143.36 $\pm$ 2.66	128.99 $\pm$ 5.80	108.96 $\pm$ 10.04 ^a	<10 ⁻³
TNF-α receptor (pg/ml)	949.50 $\pm$ 8.06	1036.03 $\pm$ 17.79 ^a	1071.88 $\pm$ 29.43 ^a	<10 ⁻⁴

*Comparisons were made by general linear models with adjustment for gender and sexual maturity. ^asignificantly different from normal weight subjects. ^bsignificantly different from overweight subjects without MS.

**Log-transformed variables have been used to estimate the statistical significance. Means $\pm$ SE without log-transformation are presented.

***International gender and age-specific body mass index cutoffs⁴³

Table 3: Metabolic syndrome features and adipocyte products according to physical activity tertiles (adjusted means $\pm$ SE*).

Variable	Physical activity			<i>p</i> *
	0 n=220	0-2h30/week n=197	>2h30/week n=218	
Body fat (%)	19.97 $\pm$ 0.55	17.33 $\pm$ 0.58	17.24 $\pm$ 0.56	<10 ⁻³
Waist circumference (cm)	66.09 $\pm$ 5.71	63.40 $\pm$ 5.99	63.22 $\pm$ 5.79	<10 ⁻³
Systolic blood pressure (mm Hg)	108.0 $\pm$ 0.83	106.25 $\pm$ 0.87	108.37 $\pm$ 0.84	0.18
Insulin**(μU/ml)	9.40 $\pm$ 0.32	7.52 $\pm$ 0.34	7.66 $\pm$ 0.32	<10 ⁻⁴
HOMA**	2.15 $\pm$ 0.08	1.72 $\pm$ 0.08	1.74 $\pm$ 0.08	<10 ⁻⁴
Triacylglycerols** (g/l)	0.78 $\pm$ 0.02	0.70 $\pm$ 0.02	0.71 $\pm$ 0.02	0.02
HDL cholesterol (g/l)	0.47 $\pm$ 0.01	0.49 $\pm$ 0.01	0.49 $\pm$ 0.01	0.06
Interleukin-6 (pg/ml)	0.90 $\pm$ 0.05	0.69 $\pm$ 0.05	0.65 $\pm$ 0.05	<0.01
C reactive protein** (mg/l)	1.21 $\pm$ 0.16	0.80 $\pm$ 0.17	0.98 $\pm$ 0.16	0.05
Leptin** (ng/ml)	2.51 $\pm$ 0.07	2.15 $\pm$ 0.07	2.12 $\pm$ 0.07	<10 ⁻⁴
Adiponectin (pg/ml)	143.24 $\pm$ 4.01	138.86 $\pm$ 4.29	134.98 $\pm$ 4.13	0.38
TNF-α receptor (pg/ml)	986.33 $\pm$ 12.60	955.68 $\pm$ 13.18	966.33 $\pm$ 12.81	0.22

*General linear models were performed with physical activity in tertiles as independent variable and adjustment for gender and sexual maturity.

**Log-transformed variables have been used to estimate the statistical significance. Means $\pm$ SE without log-transformation are presented.

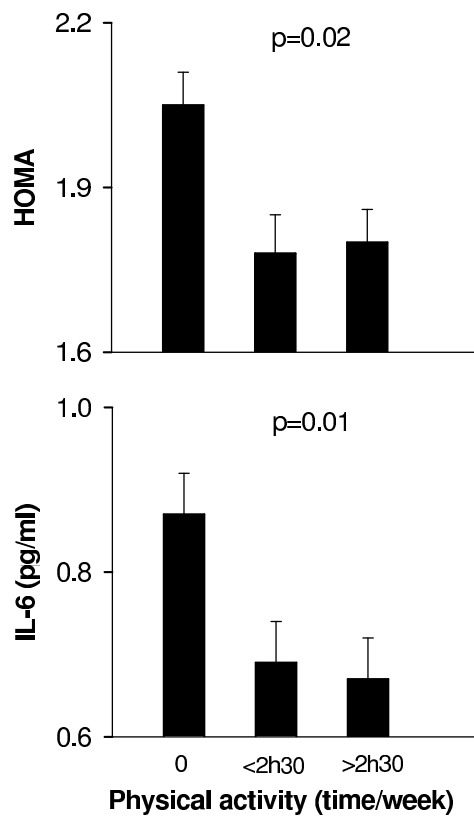
Table 4: Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and adipocyte products ($\beta \pm SE^*$).

Variables	Physical activity			p*	p**
	0 n=220	0-2h30/week n=197	>2h30/week n=218		
Systolic blood pressure (mm Hg)	-1.46 $\pm$ 1.19	-1.94 $\pm$ 1.21	0		
Insulin ***(μ U/ml)	0.09 $\pm$ 0.04	-0.03 $\pm$ 0.04	0	0.02	0.03
HOMA ***	0.10 $\pm$ 0.05	-0.02 $\pm$ 0.05	0	0.02	0.02
Triacylglycerols ***(g/l)	0.04 $\pm$ 0.04	-0.01 $\pm$ 0.04	0	0.28	0.33
HDL cholesterol (g/l)	-0.02 $\pm$ 0.01	-0.003 $\pm$ 0.012	0	0.39	0.30
Interleukin-6 (pg/ml)	0.20 $\pm$ 0.07	0.03 $\pm$ 0.07	0	0.01	0.03
C reactive protein ***(mg/l)	0.08 $\pm$ 0.10	-0.01 $\pm$ 0.10	0	0.59	0.87
Leptin ***(ng/ml)	0.15 $\pm$ 0.16	0.04 $\pm$ 0.06	0	0.03	
Adiponectin (pg/ml)	11.22 $\pm$ 6.60	4.75 $\pm$ 6.09	0	0.17	
TNF-α receptor (pg/ml)	4.92 $\pm$ 18.04	-11.45 $\pm$ 18.20	0	0.65	

*General linear models were performed with physical activity in tertiles as independent variable and adjustment for gender and sexual maturity, body fat and waist to hip ratio;

**Further adjustment for adipocyte products. β coefficients were calculated with highest PA tertile as reference.

***Log-transformed variables have been.

Figure 1

Editorial Manager(tm) for Medicine & Science in Sports & Exercise
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Habitual physical activity, physical fitness and heart rate variability in adolescents

Article Type: Original Investigation

Section/Category: BASIC SCIENCES

Keywords: EXERCISE INTENSITY; VAGAL-RELATED HRV INDEXES; HEALTH-RELATED INDEXES

Corresponding Author: Dr. Chantal Simon, PhD, MD

Corresponding Author's Institution: EA1801 - Epidémiologie des maladies cardiovasculaires et des cancers.
Rôle de la nutrition et de la sédentarité.

First Author: Martin Buchheit, PhD

Order of Authors: Martin Buchheit, PhD; Carine Klein; Mohamed Oujaa; Chantal Simon, PhD, MD

Manuscript Region of Origin:

Abstract: Purpose: The amount and type of physical activity (PA) appropriate in adolescents for optimal health is still being discussed. The purpose of this study on 12-yr-old adolescents is to evaluate the association of two PA patterns, corresponding to different exercise intensities, with certain health-related indexes. Methods: PA was evaluated by triaxial accelerometry in 67 adolescents, who were successively classified according to 1) their participation or not in moderately intense activities (>4 metabolic equivalents, METs) for at least 210 min a week (4M210) and 2) the practice or not of more intense activities (>6 METs) for at least 60 min a week (6M60). Health-related indexes consisted of cardiopulmonary (maximum oxygen uptake, VO₂max) and muscular (lower limb strength) fitness parameters and in vagal-related indexes of heart rate (HR) variability (HRV). HR was recorded in the supine position after 15 min of quiet rest, and HRV indexes were calculated on 5-min segments. Results: Energy expenditure due to PA was not significantly associated with any health-related index. Adolescents who reached 4M210 displayed higher VO₂max ($P<0.05$) and muscular strength indexes ($P<0.05$) than those who did not, but HRV indexes were not

different. Reaching 6M60 was associated with both higher VO₂max ($P<0.05$) and higher vagal-related indexes ($P<0.05$). VO₂max and muscular strength indexes were positively related to vagal-related HRV indexes ($P<0.01$). Conclusions: Our results show that regular moderately intense activities are sufficient to influence physical fitness but suggest that more intense activities are necessary to observe higher HRV vagal-related indexes.

* Manuscript (include title page, abstract, text, references)

**Habitual physical activity, physical fitness and heart rate
variability in adolescents**

M. Buchheit, C. Klein, M. Oujaa and C. Simon

EA1801, Faculté de Médecine, Strasbourg, France

Running title: PA, fitness and HRV in adolescents

Address for correspondence:

Chantal Simon

EA1801 – Epidémiologie des maladies cardiovasculaires et des cancers, Rôle de la nutrition
et de la sédentarité.

Faculté de Médecine - Université Louis Pasteur

4, rue Kirschleger

67085 Strasbourg Cedex

Fax : (33) 390.24.31.71

E-mail : chantal.simon@medecine.u-strasbg.fr

Abstract

Purpose: The amount and type of physical activity (PA) appropriate in adolescents for optimal health is still being discussed. The purpose of this study on 12-yr-old adolescents is to evaluate the association of two PA patterns, corresponding to different exercise intensities, with certain health-related indexes. **Methods:** PA was evaluated by triaxial accelerometry in 67 adolescents, who were successively classified according to 1) their participation or not in moderately intense activities (>4 metabolic equivalents, METs) for at least 210 min a week ($4M_{210}$) and 2) the practice or not of more intense activities (>6 METs) for at least 60 min a week ($6M_{60}$). Health-related indexes consisted of cardiopulmonary (maximum oxygen uptake, VO_{2max}) and muscular (lower limb strength) fitness parameters and in vagal-related indexes of heart rate (HR) variability (HRV). HR was recorded in the supine position after 15 min of quiet rest, and HRV indexes were calculated on 5-min segments. **Results:** Energy expenditure due to PA was not significantly associated with any health-related index. Adolescents who reached $4M_{210}$ displayed higher VO_{2max} ($P<0.05$) and muscular strength indexes ($P<0.05$) than those who did not, but HRV indexes were not different. Reaching $6M_{60}$ was associated with both higher VO_{2max} ($P<0.05$) and higher vagal-related indexes ($P<0.05$). VO_{2max} and muscular strength indexes were positively related to vagal-related HRV indexes ($P<0.01$). **Conclusions:** Our results show that regular moderately intense activities are sufficient to influence physical fitness but suggest that more intense activities are necessary to observe higher HRV vagal-related indexes.

Key words: EXERCISE INTENSITY; VAGAL-RELATED HRV INDEXES; HEALTH-RELATED INDEXES.

Introduction

Paragraph Number 1 Increased prevalence of cardiovascular disease, obesity, hypertension and diabetes has been related to sociocultural changes of today's urban lifestyle (11). The amount of physical activity (PA) has been decreasing as the opportunities for pleasurable sedentary activities have increased, so that there is now widespread belief that most people in developed countries are not active enough. It has been shown that decreased habitual PA, and also low physical fitness, are two prominent parts of the causality constellation that increase cardiovascular risk (11, 26). Even though the clinical symptoms do not become apparent until much later in life, it is recognized that identified risk factors may be found in early childhood or adolescence. Also, there is increasing concern that adverse lifestyles in childhood will lead to an increased risk of lifestyle-related diseases in adulthood (23). Investigation of adolescent physical behavior appears thus to be of increasing interest for preventing eventual cardiovascular malfunction.

Paragraph Number 2 To assess cardiovascular risk factors, analysis of heart rate (HR) variability (HRV) appears to be important because a decreased level of global HRV and low vagal-related indexes have been associated in elderly with increased cardiovascular risk and all-cause mortality prognostics (25). The standard deviation of normal R-R intervals (SDNN) reflects global variability, whereas the root-mean-square of successive normal R-R interval differences (RMSSD), high frequency (HF) power and the normalized HF ratio $HF/(LF+HF)$, where LF stands for low frequency power, are reasonably linked to vagal activity (22). Finally, LF power is considered mainly as an index of sympathetic activity with a parasympathetic component (22).

Paragraph Number 3 Since no prospective studies on the relationship between PA during youth and adult morbidity or mortality are available, the amount and type of PA appropriate in adolescents for health and well-being is still being discussed (8).

Recommendations for the general population indicate that young people, like adults (26), should participate in 30 min of physical activity of at least moderate intensity on most, if not all, days of the week (2). However, it has been suggested (2) that this amount of PA may not be sufficient in a health perspective for youths, and that all adolescents should also engage in more intense activities for at least 60 min a week (21).

Paragraph Number 4 The aim of our study is to examine the association with health-related indexes of two PA patterns in adolescents defined as 1) their participating or not in moderately intense activities for at least 210 min a week, i.e. the equivalent of 30 min a day and 2) their engaging or not in intense activities for at least 60 min a week. Cardiopulmonary capacity, muscular strength and vagal-related HRV indexes are compared according to these levels of PA in a group of 12-yr-old adolescents for whom PA was assessed by one week of accelerometry.

Methods

Paragraph Number 5 Subjects. This study was conducted on a sample of middle school first level students (corresponding to US sixth graders) living in the eastern part of France. Ninety-nine adolescents (girls, n = 53; boys, n = 46) free of cardiovascular and pulmonary disease volunteered for the study. They were not taking any kind of medication and did not present abnormal electrocardiographic (ECG) patterns. All adolescents and their parents were informed about the present study and gave their consent to participate. The study protocol was approved by the CNIL (French National Committee for Informatics and Liberties). Due to methodological considerations (see below for details) 32 of the adolescents were removed and the data presented here only concern 67 adolescents (girls, n = 42; boys, n = 25).

Paragraph Number 6 Experimental procedure

Anthropometric measurements. Weight was recorded in underclothes to the nearest 100 g on a calibrated electronic scale and height was measured without shoes to the nearest 0.1 cm using a stadiometer. Body mass index ($\text{weight} \cdot \text{height}^{-2}$) was calculated. Percentage of body fat was estimated by impedancemetry with a body composition analyzer (Tanita TBF-310GS, Tanita Corporation, Arlington Heights, IL, USA). Overweight was defined by the international reference (7).

Paragraph Number 7 PA assessment by accelerometry

Material. Energy expenditure and PA parameters were assessed by a triaxial accelerometer device (RT3, Stayhealthy, Monrovia, CA, USA). Participants were instructed to wear the small (2.8"x 2.2"x 1.1") lightweight (2.8 oz) monitor on their right hip during waking hours for one week, excluding periods of bathing or other water activities. When the device is attached to the side of the body it measures acceleration ($\text{counts} \cdot \text{min}^{-1}$) in the anterior-posterior, medio-lateral and vertical directions and summarizes that information as a vector magnitude (V_{mag}). This vector is calculated as a square root of the sum of the squared accelerations in each direction. PA-related energy expenditure (PAEE) is then calculated by converting the V_{mag} data into energy expenditure (kcal) via the manufacturer's proprietary equations taking into consideration the subject's body mass.

Paragraph Number 8 Recordings. *Activity log.* The adolescents were instructed to note conscientiously all the activities they performed in a diary, including when they went to bed and got up in the morning each day of the experimental week. On the basis of this information, when the accelerometer had been removed during the day (swimming or sports activities when the device could present risks) or forgotten (after a shower for example), the

energy cost given by a PA compendium (1) was added manually during the corresponding time. These additions accounted for a maximum of 10% of the total recording time.

Triaxial accelerometry. PAEE was calculated as the mean activity energy expenditure recorded by the device during the week-long recordings, whereas total energy expenditure (TEE) represents the PAEE with individual resting metabolic rate (RMR) added (estimated by the accelerometer software on the basis of each adolescent's anthropometric data and age). Physical activity level (PAL) was obtained by dividing TEE by RMR. Total activity time was the time during the day when movements had been recorded by the accelerometer (nighttime activity noted in the log was not analyzed). A threshold activity ($10 \text{ counts} \cdot \text{min}^{-1}$) was arbitrarily set to detect only substantial body movements and eliminate artifacts (shocks and light vibrations of the recorder). To ensure accuracy of the estimation, adolescents who did not wear the accelerometer conscientiously and presented recordings with a low total activity time ($<90\%$ of wake time) were excluded. This concerned 28 subjects (girls, $n = 11$; boys, $n = 17$).

Paragraph Number 9 PA analysis. An individual's PAEE estimated by the accelerometer was converted into metabolic equivalents (METs). The adolescents were classified according to whether they reached or not two PA levels: 1) Those participating for at least 210 min a week in moderately intense or higher activities (defined as intensity >4 METs), which we designate $4M_{210}$. This weekly cutoff point was chosen because only a low proportion ($<5\%$) of adolescents had 30 min of moderately intense PA on a daily basis ($7 \times 30 = 210 \text{ min}$), whereas they were more numerous to reach 210 min of such PA cumulated on a weekly basis. Since adolescents are known to have highly sporadic activities (19), only periods lasting more than 10 min at a time were considered so as to take into account sustained efforts. 2) Those engaging for at least 1 hr a week in intense activities (>6 METs), which is designated $6M_{60}$.

Fitness testing

Paragraph Number 10 Cardiopulmonary fitness. Maximal oxygen uptake. $\text{VO}_{2\text{max}}$, which has been shown to be an objective criterion of cardiopulmonary fitness, was estimated through the 20 m shuttle test of Léger and Lambert (12). The adolescents performed the test twice to avoid the first time test effect. The running speed maintained during the last stage completed during the second test session was used for $\text{VO}_{2\text{max}}$ estimation with the following predictive equation previously obtained (12) for adolescents of similar age: $\text{VO}_{2\text{max}} = 31.03 + 3.24 \text{ MAS} - 3.25 \text{ A} + 0.15 \text{ A} \times \text{MAS}$, where A stands for age (yr) and MAS for maximum running speed ($\text{km} \cdot \text{h}^{-1}$). Maximal HR attained was also recorded to confirm maximal effort. Subjects who did not reach a maximum effort (low final HR < 185 bpm) were rejected ($n = 4$ boys).

HR recovery from maximal exercise. As fitness has been shown to be the primary determinant of HR recovery (9), the difference in the number of heart beats between the end of the test and 60 sec later ($\text{HR}_{60\text{s}}$, bpm) was used as a cardiorespiratory fitness index.

Paragraph Number 11 Muscular fitness of lower limbs. After a supervised warm-up, muscular explosive power of lower limbs was assessed from jumping and sprinting abilities. Following Bosco et al. (5), jump testing consisted of a vertical countermovement jump (CMJ, cm, with arms free to move for better acceptability by the adolescents) on a Bosco jumping mat (Ergojump, Globus Italia, Codogno, Italy). Sprint abilities were evaluated from a standing-start running time for 30 m (30 m, sec) recorded with photoelectric cells (Wireless Timing-Radio Controlled, Brower timing system, Matsport, St. Ismier, France). Both tests were performed three times, separated by 45 sec and 3 min of passive recovery for jumping and sprinting tests, respectively. Only the best performance was retained.

Cardiovascular autonomic function

Paragraph Number 12 Materials. After application of conductive gel, an electrode transmitter belt (T61, Polar Electro, Kempele, Finland) was fitted to the chest of each subject as described by the manufacturer. R-R intervals were recorded with a Polar 810s HR monitor (Polar Electro, Kempele, Finland).

Paragraph Number 13 Recordings. HR recordings were made at school between 8 and 9 o'clock in the morning at the beginning of the physical education class. Adolescents were asked to take a light breakfast and to avoid running and other strenuous PA when coming to school. HR was recorded during 15 min at rest in the supine position in a comfortable quiet room, with the subjects breathing naturally. HRV analysis was performed on the last 5 min of the 15-min resting period to be able to assume stability of the data.

Paragraph Number 14 HRV analysis. R-R series were extracted on an IBM compatible PC with the processing program (Polar Precision Performance SW 4.02) offered by the 810s manufacturer. Occasional ectopic beats were visually identified and manually replaced with interpolated R-R interval values. SDNN and RMSSD were calculated. Power spectral analysis was performed sequentially with a fast Fourier transform based on a non-parametric algorithm with a Welch window, after the ectopic-free data were detrended and resampled as previously described (6). A fixed linear resampling frequency of 1024 equally-spaced points per 5-min period was used. The power densities in the LF band (0.04 - <0.15 Hz) and the HF band (0.15 - 0.50 Hz) were calculated for each 5-min spectrum by integrating the spectral power density in the respective frequency bands. The LF/(LF+HF) and HF/(LF+HF) ratios were then calculated.

Paragraph Number 15 Validation of the 810s HR monitor for adolescents. The 810s has recently been shown to measure R-R intervals as accurately as a clinical ECG recording and analysis system (Reynolds Pathfinder, Reynolds Medical, Hertford, England) in adults during

exercise (10). To test the validity of the 810s on young adolescents at rest, we studied a sample of 19 healthy adolescents (11.5 ± 1.2 yr, 9 girls and 10 boys) and compared the 810s data to measurements obtained simultaneously from ECG recordings (Holter, Elamedical, Paris, France). The two R-R series were analyzed as described in the previous paragraph, and time domain and spectral HRV indexes were calculated. Paired *t*-tests showed no significant differences between HRV indexes obtained with the two devices, with zeros in the 95% confidence interval (i.e. 724.40 ± 20.78 vs 724.60 ± 21.01 msec for mean R-R, $P = 0.72$; and 0.48 ± 0.03 vs 0.47 ± 0.03 , $P = 0.44$ for HF/(LF+HF)). Bland-Altman graphic comparisons showed that all HRV indexes obtained with the 810s and the Holter were in good agreement, with linear regressions and correlation coefficients both indicating the absence of systematic error (3).

Paragraph Number 16 Statistical analysis. Descriptive statistics were computed as means with a standard error (SE). Multiple general linear models were used with age, sex and percentage body fat as covariables to evaluate the independent association between PA, fitness and HRV. Since the relationships between the different parameters were similar by gender, results are presented with boys and girls pooled. For all the analyses, interaction factors were considered in order to detect possible heterogeneity of the associations across levels of the other factors. Statistical analyses were carried out using SAS software (version 8, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Paragraph Number 17 Anthropometry, PA and health-related indexes. Anthropometric and PA characteristics of the adolescents are given in Table 1. Almost one-fifth (19.4%) of them were classified as overweight. About three-quarters (76.1%) of them spent at least 210 min a week in activities higher than 4 METs and 68.7% more than 60 min a week in activities

higher than 6 METs. Cardiorespiratory and muscular fitness and HRV indexes, considered as health-related indexes, are presented in Table 2.

Paragraph Number 18 Relationship between PA patterns and health-related indexes.

PAEE was not significantly linked with either VO_{2max} ($P = 0.31$) or $HF/(LF+HF)$ ($P = 0.55$) or any other health-related index. Similarly, PAL was not significantly linked to VO_{2max} ($P = 0.20$) or with $HF/(LF+HF)$ ($P = 0.54$) or any other health-related index. The relationships between the two PA levels and health-related indexes are given in Table 3 and plotted in Figure 1. Reaching $4M_{210}$ was positively associated with VO_{2max} ($P = 0.06$) and HR_{60^*} ($P < 0.05$) and negatively with 30 m sprint time ($P = 0.02$). There was no association of $4M_{210}$ with any HRV indexes or with CMJ. Reaching $6M_{60}$ was positively associated with VO_{2max} ($P < 0.05$) and $HF/(LF+HF)$. It also tended to be associated with higher RMSSD ($P = 0.10$). In contrast, reaching $6M_{60}$ was not significantly associated with 30 m sprint time, CMJ or HR_{60^*} .

Discussion

Paragraph Number 19 The results of the present study are twofold. 1) Adolescents who participate in moderately intense activities at least 210 min a week, as evaluated by accelerometry, present significantly higher physical fitness parameters than adolescents who do not reach this amount of PA 2) Participation in activities of higher intensity for 1 hr a week was necessary to observe a favorable association with vagal-related indexes. Our results lend support to guidelines recommending that adolescents participate in at least moderate intensity activities 30 min a day (2), and that they also engage in higher intensity activities for at least 1 hr a week (21).

Paragraph Number 20 PA level of adolescents. Physical fitness and PA levels of the adolescents engaged in the present study were lower than values previously reported in the

literature (18). Our results agree with those of Tomkinson et al. (24), who have shown that children and adolescents' physical performance have deteriorated over the past 20 years.

Paragraph Number 21 Moderate intensity PA and health-related indexes. Since participating in at least 210 min of moderately intense activity a week is associated with significantly higher $\text{VO}_{2\text{max}}$, greater HR recovery at the end of exercise (as indicated by the higher $\text{HR}_{60''}$) and higher muscular strength (lower 30 m sprint time), this study suggests that this PA level is sufficient to observe beneficial effects on physical fitness. This is important in a public health perspective, because such a level should be within reach of the majority of youngsters. In our study, it was reached by about three-quarters of the adolescents. The positive association with physical fitness and moderately intense activities found here is in accordance with a previous study finding that moderate PA evaluated by accelerometry was positively associated with cardiorespiratory fitness in 8- to 10-yr-old children (20). On the contrary, Boreham et al. (4) have argued that at least vigorous activity is needed to improve physical fitness in 12- to 15-yr-old adolescents. The lower intensity threshold for fitness improvement found in the present study can be explained by methodological considerations. It is worth noting that energy expenditure often rises together with increasing PA intensity, so that it is not easy to distinguish the effect of one factor from the other. Comparisons with the study of Boreham et al. (4) should thus be made with care, since they reported no information concerning the PAEE of the adolescents in their study. Their PA was evaluated by a self-reported questionnaire, whereas we used accelerometers. The two methods evaluate PA intensity differently and the data obtained cannot be strictly compared. Whereas using questionnaires, the intensity of an activity is evaluated during the whole reported activity duration, only periods of significant activity are recorded by the accelerometer, excluding periods of recovery or any times-out. Finally, differences in intensity thresholds may also be related to the worse physical fitness and lower PA level of our subjects compared to most

studies (19). It has been shown that the fitter subjects are, the greater the stimulus to induce health improvement has to be (26), so it can be hypothesized that if our adolescents had been fitter or more active, we would have found higher intensity thresholds.

Paragraph Number 22 High intensity PA and health-related indexes. The second finding of our study is that higher PA intensities may be required to improve autonomic cardiovascular regulation. This agrees with previous studies on adults where moderate intensity training programs had failed to improve HRV (13) and with others that highlighted the importance of high intensity exercise for HRV modification (14, 16). Our study also agrees with the work by Mandigout et al. (15) who have reported increased global HRV indexes with intense training in adolescents (>80% HRmax). This specific effect could be related to the higher demand on cardiovascular systems required by higher intensity. On the other hand, Nagai et al. (17) found that moderate PA can already increase autonomic nervous system activity. In their study, however, the intensity of the activities they considered as moderate (aerobic dance, jumping rope) can be questioned, as most of them have been classified by others as high intensity or vigorous (1).

Paragraph Number 23 Limitations. One limitation of measuring activity intensity using an absolute scale in METs is that a particular activity, although requiring a fixed number of METs, may command quite different efforts for individuals with different fitness levels. Using a relative scale based on physical fitness rather than on RMR to gauge PA intensity may be more appropriate. Concerning the use of HRV as a risk factor index, one important distinction between studies on adults and children is that the former can examine associations between PA or physical fitness and cardiovascular morbidity, whereas such studies on adolescents are restricted to speculations.

Conclusions

Paragraph Number 24 Our results show that distinct intensity thresholds should be considered when evaluating the effects of physical activity on health-related indexes. While moderate intensity activity may benefit physical fitness, only higher intensities seem to be associated with improved cardiac autonomic control. Our results thus give credit to moderate-intensity recommendations for improving physical fitness and health, but also lend support to guidelines which stipulate that participation in intense activities may induce greater health benefits in youth.

References

1. Ainsworth, B. E., W. L. Haskell, M. C. Whitt, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 32:S498-S504, 2000.
2. Blair S. N., D. G. Clark, K. J. Cureton and K. E. Powell. Exercise and fitness in childhood: Implications for a lifetime of health. In: *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine*. Youth, Exercise, and Sport. Gisolfi CV and DR Lamb (ed.), Indianapolis, Benchmark, 1989, pp 401-430.
3. Bland, J. M. and D. G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1:307-310, 1986.
4. Boreham, C. A., J. Twisk, M. J. Savage, G. W. Cran, and J. J. Strain. Physical activity, sports participation, and risk factors in adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 29:788-793, 1997.
5. Bosco, C., P. Luhtanen, and P. V. Komi. A simple method for measurement of mechanical power in jumping. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 50:273-282, 1983.
6. Buchheit, M., C. Simon, A. U. Viola, S. Doutreleau, F. Piquard, and G. Brandenberger. Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 36:601-605, 2004.
7. Cole, T. J., M. C. Bellizzi, K. M. Flegal, and W. H. Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 320:1240-1243, 2000.
8. Fulton, J. E., M. Garg, D. A. Galuska, K. T. Rattay, and C. J. Caspersen. Public health and clinical recommendations for physical activity and physical fitness: special focus on overweight youth. *Sports Med.* 34:581-599, 2004.
9. Hagberg, J. M., R. C. Hickson, A. A. Ehsani, and J. O. Holloszy. Faster adjustment to and recovery from submaximal exercise in the trained state. *J Appl Physiol.* 48:218-224, 1980.
10. Kingsley, M., M. J. Lewis, and R. E. Marson. Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med.* 26:39-44, 2005.
11. Kohl, H. W., 3rd. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc.* 33:S472-S483, 2001.
12. Leger, L. A. and J. Lambert. A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict $\dot{V}O_{2\max}$. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 49:1-12, 1982.
13. Leicht, A. S., G. D. Allen, and A. J. Hoey. Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. *Can J Appl Physiol.* 28:446-461, 2003.
14. Leicht, A. S., G. D. Allen, and A. J. Hoey. Influence of intensive cycling training on heart rate variability during rest and exercise. *Can J Appl Physiol.* 28:898-909, 2003.
15. Mandigout, S., A. Melin, L. Fauchier, L. D. N'Guyen, D. Courteix, and P. Obert. Physical training increases heart rate variability in healthy prepubertal children. *Eur J Clin Invest.* 32:479-487, 2002.
16. Melanson, E. L. and P. S. Freedson. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *Eur J Appl Physiol.* 85:442-449, 2001.
17. Nagai, N., T. Hamada, T. Kimura, T. Moritani, T. Matsumoto, and H. Kita. Moderate physical exercise increases cardiac autonomic nervous system activity in children with low heart rate variability. *Childs Nerv Syst.* 18:18, 2004.

18. Riddoch, C. J., L. Bo Andersen, N. Wedderkopp, et al. Physical activity levels and patterns of 9- and 15-yr-old European children. *Med Sci Sports Exerc.* 36:86-92, 2004.
19. Riddoch, C. J. and C. A. Boreham. The health-related physical activity of children. *Sports Med.* 19:86-102, 1995.
20. Rowlands, A. V., R. G. Eston, and D. K. Ingledew. Relationship between activity levels, aerobic fitness, and body fat in 8- to 10-yr-old children. *J Appl Physiol.* 86:1428-1435, 1999.
21. Sallis, J. and K. Patrick. Physical activity guidelines for adolescents: consensus statement. *Pediatr Exerc Sci.* 6:299-463, 1994.
22. Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 93:1043-1065, 1996.
23. Telama, R., X. Yang, L. Laakso, et al. Physical activity in childhood and adolescence as predictor of physical activity in young adulthood. Follow-up of participants in the Trois-Rivieres Growth and Development Study: Examining their health-related fitness and risk factors as adults. *Am J Prev Med.* 13:317-323, 1997.
24. Tomkinson, G. R., L. A. Leger, T. S. Olds, and G. Cazorla. Secular trends in the performance of children and adolescents (1980-2000): an analysis of 55 studies of the 20 m shuttle run test in 11 countries. *Sports Med.* 33:285-300, 2003.
25. Tsuji, H., M. G. Larson, F. J. Venditti, Jr., et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 94:2850-2855, 1996.
26. U.S. Department of Health and Human Service. *Physical activity and health: A report from the surgeon general.* Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996, 522 p.

Table 1

Table 1. Anthropometric data and physical activity patterns assessed by accelerometry in adolescents.

Anthropometric and physical activity parameters	
Anthropometric data	
Age (yr)	11.4 ± 0.1
Body Fat (%)	18.0 ± 0.8
Body mass index (weight.height ²)	17.9 ± 0.3
Overweight (%)	19.4
Energy expenditure and physical activity level	
RMR (kcal.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	0.96 ± 0.01
TEE (kcal.day ⁻¹)	1891.1 ± 28.1
PAEE (kcal.day ⁻¹)	511.1 ± 19.8
PAL	1.46 ± 0.01
Time devoted to different intensities	
<2 METs (hr.wk ⁻¹)	73.8 ± 1.0
2 - <4 METs (hr.wk ⁻¹)	18.0 ± 0.6
4 - 6 METs (hr.wk ⁻¹)	4.2 ± 0.3
>6 METs (hr.wk ⁻¹)	1.9 ± 0.2

Mean (±SE) anthropometric data and physical activity patterns of the adolescents. Resting metabolic rate (RMR); total energy expenditure related to physical activity (PAEE); global energy expenditure including PAEE and RMR (TEE); physical activity level (PAL); and total time spent at various intensities (MET, metabolic equivalent).

Table 2

1

Table 2. Health-related indexes: physical fitness parameters and heart rate variability indexes.

Health-related indexes	
Physical fitness parameters	
VO ₂ max (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	48.3 ± 0.7
HR _{60"} (bpm)	39.3 ± 1.6
30 m (sec)	5.6 ± 0.1
CMJ (cm)	30.0 ± 0.5
HRV indexes	
HR (bpm)	82.7 ± 1.2
SDNN (msec ² /Hz)	57.4 ± 2.5
RMSSD (msec)	50.4 ± 3.0
HF (msec ² /Hz)	1989.6 ± 256.4
HF/(LF+HF)	0.48 ± 0.01

Mean (±SE) cardiorespiratory, muscular fitness and HRV indexes for 12-yr-old adolescents. Estimated maximal oxygen uptake (VO₂max); heart rate recovery index (HR_{60"}); 30 m sprint running time (30 m); vertical jump height (countermovement jump, CMJ); heart rate (HR); standard deviation of normal R-R intervals (SDNN); root-mean-square of successive normal R-R interval differences (RMSSD); high frequency (HF) power, and normalized high frequency power HF/(LF+HF), where LF is low frequency power.

Table 3

1

Table 3. Associations between physical activity patterns (4M₂₁₀ and 6M₆₀) and health-related indexes.

Physical fitness parameters	Physical activity pattern			
	4M ₂₁₀		6M ₆₀	
	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>
VO ₂ max	2.7 ± 1.4	0.06	3.5 ± 1.4	0.02
HR _{60"}	7.7 ± 3.6	0.04	5.7 ± 4.0	0.16
30 m	-0.3 ± 0.1	0.02	-0.1 ± 0.1	0.30
CMJ	1.5 ± 1.2	0.19	1.5 ± 1.3	0.23
Vagal-related HRV indexes				
RMSSD	5.5 ± 6.8	0.42	11.9 ± 7.7	0.10
HF/(LF+HF)	0.01 ± 0.04	0.97	0.08 ± 0.04	0.05

Beta-coefficient ($\pm$ SE) from multiple linear regressions between physical activity, physical fitness indexes (VO₂max, HR_{60"}, 30 m and CMJ) and vagal-related HRV indexes (RMSSD and HF/(LF+HF)), adjusted on age, sex and percentage body fat. 4M₂₁₀: participation in moderately intense activities (>4 metabolic equivalents, METs) for at least 210 min a week, and 6M₆₀: practice of more intense activities (>6 METs) for at least 60 min a week.

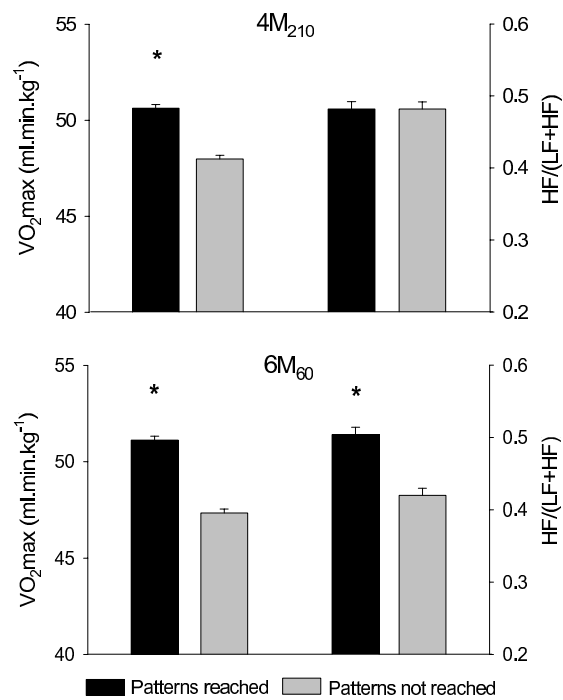
Figure 1

Figure 1. Means ($\pm$ SE) values of age-, sex- and percentage body fat-adjusted VO₂max (ml.min.kg⁻¹) and HF/(LF+HF) in adolescents reaching or not moderate- and high-intensity patterns of physical activity. 4M₂₁₀: participation in moderately intense activities (>4 metabolic equivalents, METs) for at least 210 min a week, and 6M₆₀: practice of more intense activities (>6 METs) for at least 60 min a week. *: significant differences ($P < 0.05$).

Alimentation, obésité et syndrome métabolique

Publications

C. Klein-Platat, J. Draï, M. Oujaa, J.L. Schlienger, C. Simon. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Soumis à publication.*

Avec l'activité physique, l'alimentation pourrait contribuer à moduler la relation de l'obésité avec le syndrome métabolique. L'influence de la quantité de lipides ingérée sur l'excès de poids est reconnue. La qualité des lipides alimentaires pourrait également être importante mais a été peu étudiée chez l'adolescent. Dans cette troisième partie, nous nous sommes intéressés aux relations de la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques, considérée comme bon reflet de la composition en acides gras de l'alimentation des derniers jours, avec le syndrome métabolique et l'existence d'un état pro-inflammatoire.

Cette étude a été réalisée dans le sous-échantillon P2ag (120 adolescents dont la moitié en surpoids). Nous avons montré que le rapport acides gras polyinsaturés (AGPI)/acides gras saturés (AGS) était plus élevé chez les adolescents de poids normal que ceux en surpoids. Chez les adolescents en surpoids sans syndrome métabolique, l'augmentation des AGS est liée à une élévation de l'acide stéarique (18 : 0), alors que les adolescents en surpoids avec syndrome métabolique présentent également des taux d'acide palmitique (16 : 0) et d'acide palmitoléique (16 : 1) plus élevés. De même, les AGPI n-6 et n-3, notamment le DHA, sont diminués chez les adolescents en surpoids avec un syndrome métabolique tandis que seuls les AGPI n-3 le sont chez les adolescents en surpoids sans syndrome métabolique. La plus faible proportion d'AGPI n-3 et de DHA observée dans notre étude, chez les adolescents en surpoids, est en accord avec la réduction de masse grasse obtenue chez l'adulte en bonne santé par une supplémentation en huile de poisson. [55] Il reste à déterminer si une proportion élevée d'acide palmitique et une faible proportion d'AGPI n-6 ont un effet délétère spécifique sur le syndrome métabolique ou bien si ces proportions reflètent simplement l'existence d'un rapport AGPI/AGS bas chez les adolescents en surpoids avec un syndrome métabolique comparés à ceux sans syndrome métabolique.

Nous avons par ailleurs établi que dans notre population, le rapport AGPI/AGS est inversement associé au risque de présenter un syndrome métabolique, chez les adolescents en surpoids, mais pas chez ceux de poids normal. Ce rapport est également associé positivement au taux de HDL-cholestérol et inversement au taux d'IL6, indépendamment des effets de la compo-

tion en acides gras sur la masse grasse et la répartition des graisses. Les AGPI n-6 et notamment l'acide linoléique (18 : 2 n-6) sont associés inversement au risque de présenter un syndrome métabolique, aux triglycérides plasmatiques et positivement au HDL-cholestérol. L'obésité et particulièrement l'obésité abdominale est considérée comme un élément central du syndrome métabolique et il a été démontré qu'elle est également associée à un état pro-inflammatoire. Nos résultats suggèrent que l'excès de poids pourrait être nécessaire pour observer l'influence de la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques sur le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire. L'adipocyte, par le biais de ses sécrétions, pourrait intervenir tel un catalyseur. Une influence de l'obésité sur la composition en acides gras du plasma n'est pas totalement exclue dans la mesure où la composition en acides gras du plasma reflète non seulement l'apport alimentaire en acides gras mais aussi la synthèse *de novo* et la transformation des acides gras exogènes. [248] Aucune relation entre la composition en acides gras des phospholipides et la résistance à l'insuline n'a été identifiée. Une association des AGS avec le taux d'insuline a été identifiée dans une étude menée chez des enfants obèses, en période post-prandiale. [4] Les taux bas d'insuline et leur faible variabilité chez les adolescents obèses de P2ag pourrait expliquer pourquoi nous n'avons pas observé une telle relation.

Notre travail suggère que la composition en acides gras des phospholipides, et notamment du rapport AGPI/AGS, contribue de façon importante à moduler la relation entre l'obésité et les composantes du syndrome métabolique, ce qui n'avait jamais été montré chez l'adolescent. Ceci implique qu'un rapport AGPI/AGS élevé pourrait protéger les individus obèses des complications métaboliques associées à l'obésité, dès l'adolescence.

**Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome
and low-grade inflammation in overweight adolescents^{1,2,3}**

Carine Klein-Platat, Jocelyne Draï, Mohamed Oujaa, Jean-Louis Schlienger, Chantal Simon

¹From EA 1801, Louis Pasteur University of Strasbourg, France (CKP, MO, JLS and CS) and the Molecular and Metabolic Biochemistry Laboratory, University Hospital of Lyon, France (JD).

²Supported by grants of the Regime Local of the Caisse Regionale d'Assurance Maladie d'Alsace-Moselle, of the French Public Authorities within the framework of PNNS and of INSERM.

³Address reprint requests and correspondence to C Simon, EA 1801: Epidemiology of Cardiovascular Diseases and Cancers. Influence of Nutrition and Physical Inactivity, Louis Pasteur University, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg Cedex, France.

E mail: chantal.simon@medecine.u-strasbg.fr

Running head: Fatty acids, metabolic syndrome and inflammation

1 **Abstract**

2 **Background:** Together with adiposity, diet can modulate the development of metabolic
3 syndrome (MS) and low-grade inflammation.

4 **Objective:** To investigate the relationships between plasma fatty acid (FA) composition,
5 weight status, features of MS and low-grade inflammation in healthy adolescents.

6 **Design:** The presence of MS was determined in 120 (60 normal-weight and 60 overweight)
7 12-year-old adolescents. Insulin resistance was estimated by HOMA and interleukin (IL)-6
8 and C-reactive protein (CRP) used as surrogates of low-grade inflammation. FA composition
9 of plasma phospholipids (by gas-liquid chromatography) was expressed as percentages of
10 total phospholipids.

11 **Results:** MS was present in 25% of the overweight and none of the normal-weight
12 adolescents. The polyunsaturated FA (PUFA) to saturated FA (SFA) ratio was higher in
13 normal-weight than in overweight adolescents without or with MS ($P<10^{-2}$). In overweight
14 but not in normal-weight adolescents, this ratio was positively associated with high density
15 lipoprotein (HDL) cholesterol and inversely with IL-6 and with the risk of MS (odds ratio for
16 an increase of PUFA/SFA of 0.1 =0.88, 95% CI: 0.79-0.98, $P=0.02$). After adjustment on
17 body fat, long-chain n-6 PUFA, and more specifically 18:2 n-6, were inversely associated
18 with MS ($P<0.01$), triglycerides ($P<0.05$), IL-6 ($P<0.01$) and positively with HDL cholesterol
19 ($p<0.001$). These relationships remained significant after adjustment for the waist to hip ratio.
20 There was no significant relationship between FA composition and HOMA.

21 **Conclusion:** These data show that dietary FA, as reflected by plasma FA composition and in
22 particular the PUFA/SFA ratio, is associated with weight status in otherwise healthy
23 adolescents. They further suggest that high long-chain FA may protect obese people against
24 some MS features and low-grade inflammation, as early as in adolescence.

- 25 **Key words:** adolescents, plasma fatty acid composition, low-grade inflammation, metabolic
26 syndrome, obesity

27 Introduction

28 There is much evidence that metabolic syndrome (MS), which affects adults but also a
29 worrisome proportion of adolescents (1, 2), is closely connected to cardiovascular risk (3).
30 MS is defined by the clustering of several metabolic abnormalities, mainly overweight and
31 more specifically abdominal adiposity, insulin resistance, dyslipidemia and high blood
32 pressure, in the same individual. Besides these factors, low-grade inflammation is
33 increasingly viewed as a significant component of MS (4). Different cytokines and chemical
34 messengers, which induce their effects individually or in interaction with each other,
35 constitute the main regulators of this inflammatory process. Among them interleukin (IL)-6, a
36 proinflammatory cytokine produced by different cells including adipose tissue, has been
37 found overexpressed in adults presenting MS (5), and obese adolescents (4, 6). These
38 disorders are of importance because elevated IL-6 levels and C-reactive protein (CRP) are
39 associated with a higher risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease (7).
40 Although the association between adiposity and MS is well-recognized, other factors such as
41 diet are thought to be significant contributors. Epidemiological and experimental studies
42 conducted on adults have shown that dietary fat composition is related to insulin sensitivity
43 and several features of MS such as blood pressure, plasma lipid profile (8-10), and more
44 recently with inflammation (11, 12). Studies in children (13-15), mostly on obese subjects
45 alone, concerned essentially lipid parameters with none that has examined low-grade
46 inflammation. The study of children or young adolescents may furnish new insight into the
47 early mechanisms that underlie the development of MS since they are not confounded by
48 consequences of advanced metabolic disorders or atheromatous disease. These young
49 populations are also free of several lifestyle confounders such as smoking and alcohol
50 consumption.

Any estimation of dietary fat composition in free-living subjects is far from perfect, especially in children and adolescents. The fatty acid (FA) composition of serum lipid esters has been shown to mirror the type of dietary fat ingested over the last several days (16, 17). In this study, we investigate the cross-sectional relationship between FA composition of plasma phospholipids, certain features of MS and two markers of low-grade inflammation (IL-6 and CRP) in 60 normal-weight and 60 overweight adolescents participating in the ICAPS intervention study. Our hypothesis is that dietary fat composition, as estimated by plasma FA composition, is associated with obesity and more specifically with MS. We also wish to examine whether the contribution of plasma FA composition to components of MS is independent of adiposity and fat localization and might therefore modulate the relationship between obesity and the metabolic or inflammatory profiles.

Methods

Population

ICAPS is an ongoing randomized intervention study that began in 2002, aimed at encouraging physical activity to reduce weight gain and cardiovascular risk (18). Briefly, 1048 12-year-old adolescents of eight public schools of the Department of the Bas-Rhin were eligible to participate. Participation was obtained for 91% of them and two-thirds agreed to provide a blood sample. The present study included a randomized subsample of 60 normal-weight (30 girls and 30 boys) and 60 overweight (30 girls and 30 boys) subjects. ICAPS has been reviewed and approved by the local Ethics Committee and the schools' governing bodies. Written consent to participate was obtained from all children and their parents.

Anthropometric and medical measurements

An initial examination was conducted by trained professionals according to standardized methods (18). Height, weight, waist (W) and hip (H) circumferences were measured and the W to H ratio (WHR) calculated. The percentage of body fat (BF) was evaluated by

bioelectrical impedance (Tanita TBF-310, Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Body mass index (BMI) was calculated as the weight, in kilograms, divided by the height, in meters squared and overweight was defined according to the international references (19). Blood pressure and heart rate were measured on seated children after a 5-min rest using a fully automatic blood pressure monitor (Omron M4-I, Omron Healthcare, UK) and an adapted cuff size. Self-assessed Tanner stages was used to determine the sexual maturity of the adolescents and plasma follicle stimulating hormone was measured. Physical activity was assessed with the “Modifiable Activity Questionnaire for Adolescents” (20). The practice or not of structured physical activity outside of school (Yes/No) was considered.

Laboratory analysis and determination of MS

Subjects were asked to fast for a minimum of 10 h before the blood sampling, which was performed in the morning before the medical examination with minimal venous stasis. All samples were processed within 3 h of sampling and the serum and plasma samples aliquoted for immediate analysis or long-term storage at -80°C until assay (IL-6 and CRP). Plasma glucose concentrations were determined using a glucose oxidase method with an intra-assay coefficient of variation (CV) < 1.8%. Plasma high density lipoprotein (HDL) cholesterol was analyzed with a cholesterol oxidase method (CV: 3-6%) in the supernatant fraction after precipitation of non-HDL lipoproteins with magnesium-dextran precipitating reagent. Plasma triacylglycerols (TG) were determined using a standard glycerol blanked enzymatic triacylglycerol method (CV: 1.6%). Plasma insulin was determined by direct chemiluminescence immunoassays performed on an Advia-Centaur automatic analyzer (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) with a mean intra-assay CV of 4.5%. CRP was measured by immunoassay using the Synchron-LX system (Beckman Coulter, Galway, Ireland) with inter- and intra-assay CVs of 7.5% and 5.0%, respectively. IL-6 was measured by ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) with inter- and intra-assay CVs of 4.5%

101 and 2.8%, respectively. Insulin resistance was estimated by the homeostasis model assessment
102 (HOMA), calculated as $\text{insulin}(\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose}(\text{mmol/L}) / 22.5$.

103 Since no standard definition exists for MS in children or adolescents, subjects were classified
104 as having MS if they met three or more criteria of the National Cholesterol Education
105 Program (NCEP) Adult Treatment Panel III definition (21). Cutoff points chosen to define the
106 presence of one of the MS features were $>90^{\text{th}}$ percentile, $<5^{\text{th}}$ percentile and $>90^{\text{th}}$ percentile
107 for age and sex (National Heart, Lung and Blood Institute (22, 23)) respectively for TG, HDL
108 cholesterol and blood pressure; >1.1 g/l for glucose; $>95^{\text{th}}$ percentile of the British reference
109 curves for W (24).

110 *Fatty acid composition of phospholipids*

111 For FA analyses, lipids were extracted using a chloroform-methanol mix (1:1, v:v). The
112 extract was washed with a saline solution to remove proteins. The chloroform phase was
113 concentrated under a stream of nitrogen and redissolved in chloroform-methanol. The lipid
114 classes were separated by thin-layer chromatography on silica gel plates (Merck 5721) using
115 petroleum ether-ethyl ether-acetic acid as developing solvent. The plates were sprayed with
116 bromophenol blue and individual bands of phospholipids and cholesteryl esters were scraped
117 off into separate tubes. The phospholipid fraction was saponified and transmethylated with
118 sodium methylate, and the cholesteryl ester fraction was methylated with sulfuric acid and
119 dehydrated methanol. The methyl esters of each fraction were removed by hexane and
120 analyzed by gas-liquid chromatography on a Fison GC-8000 gas chromatograph (Thermo
121 Separation Products, Les Ulis, France) equipped with a CP-SIL fused silica capillary column
122 (25 m, 0.25 mm internal diameter) coated with 100% cyanopropyl siloxane 88 phase 0.2 μm
123 (Chrompack, Les Ulis, France) with helium as carrier gas and a split ratio 1:20.
124 The identity of each FA peak was ascertained by comparison of the peak's retention time with
125 the retention times of synthetic standards of known FA composition. The relative amount of

each FA (% of total FA) was quantified by integrating the area under the peak and dividing the result by the total area for all fatty acids. The percentage of total saturated FA (SFA) was calculated as the sum of percentages of 16:0 and 18:0, the percentage of total monounsaturated FA (MUFA) as the sum of percentages of 16:1 and 18:1 and that of total polyunsaturated FA (PUFA) as the sum of 18:3 n-3, 20:5 n-3, 22:5 n-3, 22:6 n-3, 18:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6, 22:4 n-6, 22:5 n-6 and 20:3 n-9. The PUFA/SFA ratio and the 18:2 n-6/18:3 n-3 ratio were also calculated.

Statistical analysis

Data are presented as means $\pm$ SEM. Comparisons between the different groups were made with general linear models and post-hoc Bonferroni tests. The relationships between variables were analyzed by means of general linear regression models. Interaction factors were considered in order to evaluate a possible heterogeneity of the associations across levels of the other factors. Since no interaction was observed with gender, all the results are presented with boys and girls together. Due to significant interactions between FA composition and obesity MS features, the analyses were performed separately for the normal-weight and overweight groups. The analyses were made taking into account different sets of covariables: (i) gender, sexual maturity, physical activity, (ii) additional adjustment for BF and (iii) additional adjustment for WHR. A multiple logistic regression analysis was performed to estimate the independent associations of MS with FA composition. Because of their skewed distribution, HOMA, TG and CRP were log-transformed before analysis. All statistical analyses were carried out using the SAS software (version 8, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Subjects' characteristics

Anthropometrical and biological characteristics of the adolescents are presented in **Table 1** according to weight status. The subjects were 11.5 ± 0.1 y old. All the components of MS

except blood pressure were significantly different in overweight compared to normal-weight subjects. MS was present in 25% of the overweight adolescents but in none of the normal-weight adolescents.

FA composition of plasma phospholipids according to weight and MS status

SFA and PUFA represented almost 50% and 37% respectively of phospholipid FA. Plasma phospholipid FA composition is presented in **Table 2**, by weight and MS status, with adjustment on gender, sexual maturity and physical activity. Compared to normal-weight adolescents, overweight adolescents without MS were characterized by higher SFA due mostly to higher levels of stearic acids and by a lower PUFA/SFA ratio. They also presented a diminution of n-3 PUFA, and in particular of 22:6n-3, explaining the marginally higher n-6 PUFA/n-3 PUFA ratio observed in overweight subjects compared to normal-weight ones. Compared to overweight adolescents without MS, overweight adolescents with MS were characterized by even higher SFA, lower PUFA and a lower PUFA/SFA ratio. The increase in SFA corresponded to an increase in both stearic and palmitic acids. The presence of MS was also associated with an increase of 16:1 MUFA and a significant diminution of linoleic acid (18:2 n-6) which was not observed in overweight subjects without MS.

After adjusting on gender, sexual maturity and physical activity, the risk of presenting MS for overweight subjects was significantly and inversely related to the PUFA/SFA ratio (odds ratio (OR) for an increase of PUFA/SFA of 0.1=0.89, 95% CI: 0.81-0.98, $P=0.02$). None of the adolescents in the higher quartile of the PUFA/SFA ratio ($\text{PUFA/SFA} > 0.82$) presented MS contrasting with one third of those in the lower quartile ($\text{PUFA/SFA} < 0.71$). The relationship remained significant after additional adjustment on BF (OR=0.88, 95% CI: 0.80-0.97, $P=0.01$) and on both BF and WHR (OR=0.88, 95% CI: 0.79-0.98, $P=0.02$).

FA composition of plasma phospholipids, components of MS and low-grade inflammation

Weight status had a modifying effect on the relationship between FA composition and the different features of MS ($P < 10^{-2}$). Whereas no significant relation was observed in normal-weight subjects between plasma FA composition and any of the components of MS, significant relationships were observed in overweight subjects. The relationships between plasma FA composition and the components of MS in overweight adolescents are presented in **Table 3**, with adjustment on gender, sexual maturity, physical activity and BF. HDL cholesterol was positively associated with PUFA, 18:2 n-6, n-6 PUFA and the PUFA/SFA ratio (**Figure 1**), and inversely with MUFA. TG were inversely associated with 18:2 n-6. IL-6 was inversely associated with PUFA, n-6 PUFA and the PUFA/SFA ratio (**Figure 1**), and positively with SFA. A marginally inverse significant relationship was observed between systolic blood pressure and 18:2 n-3. In contrast, insulin resistance, as evaluated by HOMA, and CRP were not significantly associated with FA composition. All the significant relationships observed in overweight subjects remained significant after additional adjustment on WHR.

Discussion

Our study confirms that dietary FA (as inferred from plasma FA composition), and in particular the PUFA/SFA ratio, are associated with the weight status of otherwise healthy adolescents. It further demonstrates that long-chain PUFA and the PUFA/SFA ratio have a beneficial link with MS in overweight but not in normal-weight adolescents, independently of the effects of body fat and fat distribution. More specifically they were positively associated with plasma HDL cholesterol, and negatively with TG and IL-6, an inflammation marker, but not with insulin resistance. The lower risk factor variances in normal-weight compared to overweight individuals may partly explain the not being significant relationships in the former subjects. Our results may also indicate that overweight represents a necessary background that catalyzes the relationships between FA composition, MS and inflammation.

200 A positive association has been reported between the dietary fat contribution to energy intake
201 and the level of obesity. In accordance with previous studies in adults (25-27) and in
202 adolescents (13), higher SFA were found here in overweight compared to non-overweight
203 adolescents. While the increase of SFA concerned mainly 18:0 FA in our overweight
204 adolescents without MS, higher proportions of 16:0 FA, associated with higher 16:1 FA
205 levels, were observed in obese adults and in our adolescents with MS. Similarly, both n-6 and
206 n-3 FA were decreased in obese adults, as here in overweight adolescents with MS while n-3
207 PUFA but not n-6 PUFA were decreased in the overweight adolescents without MS. The
208 lower n-3 FA and the lower 22:6 n-3 observed in our overweight subjects are in accordance
209 with the reduction of body fat observed in healthy adults after substitution of visible fat by
210 fish oil (28). It remains to determine if higher 16:0 FA and lower n-6 PUFA have a specific
211 deleterious influence on the risk of MS or only reflect a lower PUFA/SFA ratio in overweight
212 subjects with MS as compared to those without MS.

213 Significant relationships have been reported between the type of dietary fat or plasma FA
214 composition and several classical and non-classical cardiovascular risk factors, including the
215 inflammatory state in adults (8-12). In children, the plasma FA profile has been related to the
216 plasma lipids, in particular HDL cholesterol (13-15). On the other hand, abdominal obesity
217 has been shown to be a central component of MS and the associated low-grade inflammation
218 (30, 31). Our results suggest that this excess in adipose tissue may be necessary to observe a
219 synergistic influence of FA composition upon MS and inflammation. An indirect amplifying
220 effect via adipocyte products can be hypothesized. Conversely, as plasma FA composition
221 reflects dietary intake but also de novo synthesis and transformation of exogenous FA (10),
222 one cannot exclude that the composition of plasma FA is also partly influenced by excess fat.
223 However, in contrast with most of the studies conducted on adults, we can rule out that the

relationships observed here are the consequences of severe insulin resistance, evolutive atheromatous lesions or chronic diseases.

Our results give further support that PUFA are associated with a more favorable lipid profile and decreased risk of cardiovascular disease when they replace saturated fats in the diet (8, 10, 32). Total PUFA, especially n-6 FA, were strongly associated with HDL cholesterol and 18:2 n-6 was associated in a beneficial manner with both HDL cholesterol and TG. A direct effect of PUFA on the transporters of HDL particles has been suggested (8, 10) while the mechanisms of the TG-lowering effect of n-6 FA, which is less consistent among studies, is unclear. The inverse association between MUFA and HDL cholesterol, also found in adults (26, 33, 34), should be interpreted with caution as plasma MUFA do not seem to reflect dietary MUFA intake but rather SFA intake (35), especially in populations with low oleic acid intake, which is the case in eastern France.

Supplementation with 18:3 n-3 has been shown to decrease CRP levels (36, 37) and also IL-6 in dyslipidemic patients (36). On the other hand, supplementation with 20:5 n-3 and 22:6 n-3 (38) results in a modulation of phospholipid FA composition and reduces production of tumor necrosis factor α and IL-6 by mononuclear cells even for doses lower than 1g/d. Conversely, palmitate but not unsaturated FA was shown to induce the expression of IL-6 in human myotubules (11). PUFA, and especially n-3 FA, are suspected to downregulate inflammatory gene expression by action on the nuclear factor (11, 32). The present results tend to support for an inhibition of IL-6 secretion by PUFA already in adolescents. Since this effect was observed in overweight subjects only, we can speculate that this inhibition concerns at least partly the production and secretion of IL-6 by adipose tissue. It has been shown that 10-35% of basal circulating human IL-6 derive from adipose tissue (5).

Our data failed to show any significant association between FA composition and insulin or HOMA. This contrasts with several studies in adults that related serum phospholipid SFA to

249 increased fasting and meal-induced insulinemia in healthy, obese or diabetic subjects, and to
250 incident diabetes (9, 10, 39). Insulin resistance has been attributed to changes in membrane
251 composition and fluidity. A similar association with insulinemia has been found in obese
252 children but was especially apparent post-prandially (40). The relatively low levels and
253 variability of insulin in our moderately obese subjects may explain why we did not see the
254 same relationships.

255 Plasma FA composition has been found to be a reliable marker of the FA intake during the
256 last few days. Although the present study was cross-sectional, we may thus speculate that the
257 relationships we observed reflect the effect of dietary fat intake on MS, plasma lipids and
258 low-grade inflammation. However if the strength of the relationships between the amounts of
259 specific FA in diet and the corresponding proportions of the same FA in plasma is strong for
260 PUFA and SFA, it is less consistent for MUFA (10). On the other hand, typical patterns of
261 dietary fat consumption can also reflect more general food habits or lifestyles, which may
262 affect weight and MS as well. Due to the young age of our subjects we can rule out that the
263 relationships we found reflect smoking or alcohol consumption. The relationships were also
264 independent of physical activity level. Nevertheless it is possible that the associations
265 attributed to saturated FA are the result of competing effects of nutrients on lipid metabolism
266 or inflammation. Higher SFA and lower PUFA may, for example, be associated with lower
267 vegetable and thus lower dietary fiber, antioxidants or complex carbohydrates.

268 In conclusion, our data suggest that diet is an important contributor to the heterogeneity that
269 exists in the relationships between body fat and the features of MS. High PUFA/SFA ratio,
270 and especially high long-chain FA intake, may protect obese people against the development
271 of metabolic complications, as early as in adolescence, which could be important in a
272 preventive perspective.

273 *Acknowledgments*

274 We gratefully thank the medical staffs for their participation, F. Goupilleau and EA3072 for
275 adipokins biochemical measurements and F. Ghazlane for her technical assistance.

276 CS designed and conducted the study. CKP analyzed the data and wrote the manuscript in
277 collaboration with CS. JD was responsible for the analyses of fatty acids. MO assisted with
278 the statistical analyses. JLS provided significant advice and consultation. None of the authors
279 had any conflict of interest.

References

1. Twisk JW, Kemper HC, Van Mechelen W, Post GB. Clustering of risk factors for coronary heart disease. the longitudinal relationship with lifestyle. *Ann Epidemiol* 2001;11:157-65.
2. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
3. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
4. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.
5. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:431-53, table of contents.
6. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107:E13.
7. Plutzky J. Inflammation in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:255-9.
8. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004;23:447-56.
9. Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, Pankow JS, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:91-8.
10. Vessby B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:15-9.
11. Weigert C, Brodbeck K, Staiger H, et al. Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappaB. *J Biol Chem* 2004;279:23942-52.
12. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care* 2003;26:1362-8.
13. Decsi T, Molnar D, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children. *Lipids* 1996;31:305-11.
14. Decsi T, Csabi G, Torok K, et al. Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. *Lipids* 2000;35:1179-84.
15. Samuelson G, Bratteby LE, Mohsen R, Vessby B. Dietary fat intake in healthy adolescents: inverse relationships between the estimated intake of saturated fatty acids and serum cholesterol. *Br J Nutr* 2001;85:333-41.
16. Salo P, Viikari J, Hamalainen M, et al. Fatty acid composition of serum cholesterol esters as a reflector of low-saturated-fat, low-cholesterol diet in young children: the STRIP project. The Special Turku coronary Risk factor Intervention Project. *Acta Paediatr* 2000;89:399-405.
17. Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr* 1995;62:564-71.
18. Simon C, Wagner A, DiVita C, et al. Intervention centred on adolescents' physical activity and sedentary behaviour (ICAPS): concept and 6-month results. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 Suppl 3:S96-S103.

19. 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.
20. Pereira MA, FitzerGerald SJ, Gregg EW, et al. A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:S1-205.
21. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
22. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Bethesda MNH, Lung, and Blood Institute. September 1991.
23. National High Blood Pressure Education Program. Report of the Expert Panel on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Bethesda MNH, Lung, and Blood Institute. 1987.
24. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:902-7.
25. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:559-63.
26. Tremblay AJ, Despres JP, Piche ME, et al. Associations between the fatty acid content of triglyceride, visceral adipose tissue accumulation, and components of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2004;53:310-7.
27. Rossner S, Walldius G, Bjorvell H. Fatty acid composition in serum lipids and adipose tissue in severe obesity before and after six weeks of weight loss. *Int J Obes* 1989;13:603-12.
28. Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:637-43.
29. Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004;79:352-61.
30. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1782-8.
31. Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD, et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome--an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:994-1008.
32. Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:9-14.
33. Siguel EN, Lerman RH. Trans-fatty acid patterns in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71:916-20.
34. Siguel EN, Maclure M. Relative activity of unsaturated fatty acid metabolic pathways in humans. *Metabolism* 1987;36:664-9.
35. Moilanen T, Rasanen L, Viikari J, Akerblom HK, Nikkari T. Correlation of serum fatty acid composition with dietary intake data in children and young adults. *Ann Med* 1992;24:67-70.
36. Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis* 2003;167:237-42.

37. Bemelmans WJ, Lefrandt JD, Feskens EJ, et al. Increased alpha-linolenic acid intake lowers C-reactive protein, but has no effect on markers of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1083-9.
38. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, et al. Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr* 2003;90:405-12.
39. Feskens EJ, van Dam RM. Dietary fat and the etiology of type 2 diabetes: an epidemiological perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:87-95.
40. Agostoni C, Riva E, Bellu R, Vincenzo SS, Grazia BM, Giovannini M. Relationships between the fatty acid status and insulinemic indexes in obese children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994;51:317-21.

Legends

Figure 1: HDL cholesterol and IL-6 levels according to PUFA/SFA quartiles in overweight adolescents.

Table 1: Anthropometrical and biochemical characteristics of the study adolescents with weight status specification¹

Variables	Normal-weight (n=60)	Overweight (n=60)
Age (y)	11.54 ± 0.08	11.55 ± 0.07
BMI (kg/m ²)	17.39 ± 0.25	23.27 ± 0.26 ⁵
Waist circumference (cm)	61.26 ± 0.66	74.23 ± 0.87 ⁵
Hip (cm)	75.97 ± 0.98	87.83 ± 0.92 ⁵
Waist to hip ratio	0.81 ± 0.01	0.85 ± 0.01 ⁴
Body fat (%)	15.48 ± 0.82	27.15 ± 0.77 ⁵
Metabolic syndrome (%)	0	25
Systolic blood pressure (mm Hg)	109.47 ± 1.56	113.52 ± 1.55
Diastolic blood pressure (mm Hg)	65.1 ± 1.4	67.3 ± 1.3
Insulin (μU/mL) ⁶	7.13 ± 0.55	11.84 ± 0.67 ⁵
Glucose (g/L)	0.90 ± 0.01	0.94 ± 0.01 ³
HOMA ⁶	1.62 ± 0.13	2.74 ± 0.16 ⁵
Triacylglycerols (g/L) ⁶	0.71 ± 0.03	0.87 ± 0.04 ³
HDL cholesterol (g/L)	0.50 ± 0.02	0.42 ± 0.04
IL-6 (pg/mL)	0.64 ± 0.07	0.84 ± 0.07 ²
CRP (mg/dL) ²	0.08 ± 0.02	0.15 ± 0.03 ²

¹All values are means ± SEM.²⁻⁵Comparisons between normal-weight and overweight subjects by ANOVA ²*P*<0.05, ³*P*<0.01, ⁴*P*<0.001, ⁵*P*<0.0001, otherwise NS.⁶Tested using the log-transformed values.

Table 2: Fatty acid composition of plasma phospholipids in study adolescents with weight and metabolic syndrome status specification¹

Fatty Acids (%)	Normal-weight	Overweight		<i>P</i> ²
		No metabolic syndrome	With metabolic syndrome	
SFA				
16:0	30.17 ± 0.29	30.79 ± 0.33	31.72 ± 0.55 ³	0.04
18:0	17.78 ± 0.20	18.49 ± 0.23 ³	19.05 ± 0.38 ³	<10 ⁻²
Total SFA	47.95 ± 0.32	49.28 ± 0.36 ³	50.77 ± 0.60 ³⁴	<10 ⁻⁴
MUFA				
16:1	0.61 ± 0.03	0.63 ± 0.03	0.88 ± 0.05 ³⁴	<10 ⁻⁴
18:1	13.46 ± 0.19	13.05 ± 0.22	13.65 ± 0.36	0.23
Total MUFA	14.06 ± 0.21	13.67 ± 0.24	14.53 ± 0.40	0.16
PUFA				
18:2 n-6	23.96 ± 0.37	23.69 ± 0.42	21.18 ± 0.70 ³⁴	<10 ⁻²
20:3 n-6	2.84 ± 0.08	3.01 ± 0.09	3.10 ± 0.16	0.22
20:4 n-6	7.57 ± 0.16	7.29 ± 0.19	7.33 ± 0.31	0.48
22:4 n-6	0.34 ± 0.01	0.30 ± 0.01 ³	0.33 ± 0.02	0.03
22:5 n-6	0.24 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.08
18:3 n-3	0.27 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.25
20:5 n-3	0.33 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.04	0.27
22:5 n-3	0.54 ± 0.02	0.47 ± 0.02 ³	0.46 ± 0.03 ³	<10 ⁻²
22:6 n-3	1.72 ± 0.06	1.40 ± 0.07 ³	1.35 ± 0.12 ³	<10 ⁻³
Total n-6 PUFA	34.96 ± 0.38	34.50 ± 0.42	32.15 ± 0.70 ³⁴	<10 ⁻²
Total n-3 PUFA	2.86 ± 0.09	2.39 ± 0.11 ³	2.31 ± 0.18 ³	<10 ⁻³
Total PUFA	37.99 ± 0.40	37.04 ± 0.45	34.64 ± 0.75 ³⁴	<10 ⁻³
PUFA/SFA	0.80 ± 0.01	0.76 ± 0.01 ³	0.69 ± 0.02 ³⁴	<10 ⁻³
n-6 PUFA/n-3 PUFA	13.41 ± 0.50	15.06 ± 0.57	14.70 ± 0.94	0.07

¹Means ± SEM. SFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids.

²⁻⁴General linear models were used with adjustment on gender, sexual maturity and physical activity with post-hoc Bonferroni-tests. ³Significantly different from normal-weight subjects.

⁴Significantly different from overweight subjects without metabolic syndrome.

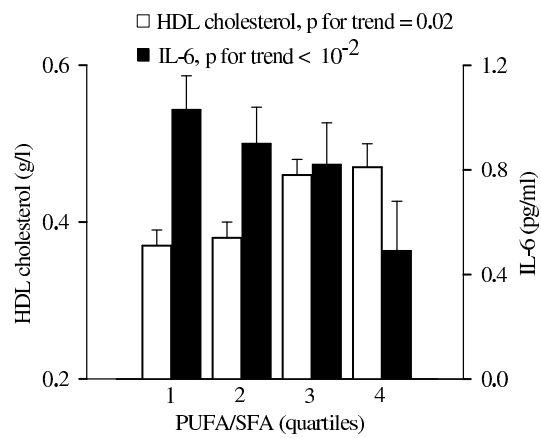
Table 3: Relationships between MS features and phospholipid FA composition¹

	HOMA ⁵	Triglycerides ⁵	HDL cholesterol	Systolic blood pressure	IL-6	CRP ⁵
Total SFA	-0.01 (0.03)	-0.003 (0.02)	-0.01 (0.01)	0.32 (0.71)	0.09 (0.03)³	0.02 (0.06)
Total MUFA	0.01 (0.04)	0.04 (0.03)	-0.02 (0.01)³	0.16 (0.95)	0.04 (0.05)	-0.1 (0.08)
Total PUFA	-0.002 (0.02)	-0.01 (0.01)	0.01 (0.01)³	-0.25 (0.52)	-0.06 (0.02)³	0.02 (0.04)
18:2 n-6	0.003 (0.02)	-0.04 (0.02)²	0.01 (0.01)⁴	-0.01 (0.60)	-0.05 (0.03)	0.06 (0.05)
18:3 n-3	0.44 (0.48)	-0.24 (0.42)	0.10 (0.10)	-22.38 (12.19)	-0.09 (0.61)	-0.40 (1.04)
Total n-6 PUFA	-0.001 (0.02)	-0.02 (0.02)	0.01 (0.01)³	-0.22 (0.56)	-0.07 (0.03)²	0.03 (0.05)
Total n-3 PUFA	-0.02 (0.11)	0.09 (0.10)	0.01 (0.02)	-2.07 (2.91)	-0.13 (0.13)	-0.28 (0.24)
PUFA/SFA	-0.03 (0.65)	-0.18 (0.56)	0.35 (0.13)³	-9.59 (17.04)	-2.14 (0.77)³	0.02 (1.41)

¹β estimates (SEE). SFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids.

²⁻⁴General linear regression models were with adjustment on gender, sexual maturity, physical activity and body fat. ²p<0.05, ³p<0.01, ⁴p<0.001, otherwise NS.

⁵Tested using the log-transformed values

Figure 1

PARTIE IV

SYNTHÈSE ET
PERSPECTIVES

Une augmentation importante de l'obésité, du diabète et de différents facteurs de risque classiquement associés à un risque cardiovasculaire accru, telles que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, est observée dans les pays industrialisés. [94,1] Cette évolution, notée chez l'adulte mais également chez l'enfant et l'adolescent, est d'autant plus inquiétante qu'une tendance au regroupement de ces différentes anomalies est souvent observée au sein des mêmes individus. Il est bien reconnu que ce regroupement, appelé syndrome métabolique, prédispose à la survenue d'un diabète de type 2 et s'accompagne d'un risque cardiovasculaire élevé. [102,123] Plus récemment, le syndrome métabolique a été associé à l'existence d'un état pro-inflammatoire, [85,92,179,71,60,268,88,195,88,250,251,52,257] qui participe à l'augmentation du risque cardiovasculaire. [192]

Par une action directe sur les composantes du syndrome métabolique, mais également par le biais de ses sécrétions, l'adipocyte, avec la résistance à l'insuline, joue un rôle important dans la genèse des complications associées au syndrome métabolique. [117] Cependant, tous les individus obèses ne développent pas de syndrome métabolique. Si la génétique détermine une susceptibilité individuelle, d'autres facteurs, notamment l'activité physique et l'alimentation, pourraient jouer un rôle important dans l'expression de cette susceptibilité. Une meilleure connaissance de ces facteurs est importante dans une perspective de santé publique et pourrait ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

Il est établi que, chez l'adulte, la pratique régulière d'une activité physique est bénéfique à l'état de santé. L'activité physique a été associée inversement à plusieurs des composantes du syndrome métabolique parmi lesquelles la résistance à l'insuline, des triglycérides plasmatiques élevés et un HDL-cholestérol bas, mais également à l'existence d'un état pro-inflammatoire et plus globalement au risque cardiovasculaire. [203,216] Chez l'enfant et l'adolescent, des relations de l'activité physique avec l'obésité et la résistance à l'insuline ont été établies. [242] Néanmoins, la relation de l'activité physique avec le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire n'a jamais été étudiée. Des interrogations subsistent par ailleurs quant au mode d'action de l'activité physique sur les composantes du syndrome métabolique. D'un autre côté,

l'alimentation, en plus d'être un déterminant de l'obésité, pourrait favoriser plus directement l'apparition du syndrome métabolique. En dehors de ses aspects quantitatifs, et notamment de l'apport en lipides, les caractéristiques qualitatives des lipides ingérés pourraient être importantes. Le rapport acides gras polyinsaturés (AGPI)/acides gras saturés (AGS) des lipides alimentaires a été associé à l'obésité, à plusieurs composantes du syndrome métabolique, à l'état pro-inflammatoire et plus largement au risque cardiovasculaire de l'adulte. [132, 248, 191, 230, 229] Chez l'adolescent, ces aspects ont été très peu étudiés. Par ailleurs, la façon dont l'activité physique et l'alimentation sont susceptibles d'interagir pour favoriser l'apparition du syndrome métabolique n'est pas connue.

L'objectif de notre travail a été de déterminer si l'activité physique et l'alimentation contribuaient à moduler la relation de l'obésité avec le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire, indépendamment de leurs effets sur le statut pondéral et la composition corporelle. Pour cela, nous avons utilisé les données issues de deux études transversales. La première de ces études a été réalisée en 2001, sur un échantillon de plus de 4 000 adolescents (P1) âgés de $12,1 \pm 0,6$ ans en moyenne, représentatif de la population d'adolescents de cet âge du département du Bas-Rhin. La seconde population (P2) correspond à celle de l'étude ICAPS (Intervention auprès des Collégiens centrée sur l'Activité Physique et le comportement Sédentaire). Cette étude, qui a démarré en septembre 2002, concerne un échantillon d'adolescents scolarisés en classe de 6^e, dans 8 établissements du Bas-Rhin, tirés au sort après stratification sur la localisation géographique et l'appartenance à une zone d'éducation prioritaire. Dans ces deux études, l'activité physique et l'alimentation ont été évaluées par questionnaires. Dans un sous-échantillon de P2, P2ap, l'activité physique a également été mesurée, de façon plus précise, par accélérométrie triaxiale. Dans un autre sous-échantillon de P2, P2ag, la composition en acides gras des phospholipides du plasma a été déterminée.

Ce travail a été réalisé au sein de l'unité EA 1801 (Université Louis Pasteur, Strasbourg)-*Épidémiologie des maladies cardiovasculaires et des cancers. Rôle de la sédentarité et de la nutrition.*- et a fait l'objet de collaborations avec le laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes

Biologiques chez l'homme, de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, pour l'analyse de la variabilité cardiaque, et le laboratoire de Biochimie Métabolique et Moléculaire de l'Université Claude Bernard de Lyon, pour la détermination de la composition en acides gras des phospholipides du plasma.

Principaux résultats

14.1 Syndrome métabolique et état inflammatoire chez l'adolescent

Dans un premier temps, nous avons confirmé qu'une proportion élevée, 22,7 %, d'adolescents du département du Bas-Rhin, était affectée par le surpoids. Nous avons observé que 5,8 % de ces adolescents présentaient un syndrome métabolique, 26,2 % des adolescents en surpoids et aucun des adolescents de poids normal. Ces valeurs sont comparables à celles observées dans les autres pays d'Europe. [128,44] Elles restent toutefois encore inférieures à celles des États-Unis. [44,57]

Comme chez l'adulte, [71,85,92,88,179,192,268] nous avons observé des taux d'IL6 et de CRP, deux marqueurs d'un état pro-inflammatoire, plus élevés chez les sujets en surpoids, avec ou sans syndrome métabolique pédiatrique. Jusqu'à présent, l'existence d'un état inflammatoire systémique n'avait été observée que chez des enfants consultant pour une obésité, le plus souvent sévère. [259] Nos résultats sont les premiers à montrer, dans une population de sujets sains, que déjà à l'adolescence, l'excès de poids s'accompagne de telles anomalies, dont le rôle dans la genèse de l'athérogenèse est bien établi chez l'adulte. Nous avons par ailleurs pu confirmer, comme dans d'autres études, [73,16,113,226,13,48,152,83,45,228] l'existence d'une relation positive entre la masse grasse d'une part et la leptine et le $\text{TNF}\alpha$ récepteur d'autre part. À l'inverse, l'adiponectine était réduite chez les sujets obèses

et inversement liée à la masse grasse. Pour la première fois chez l'adolescent, nous avons retrouvé les relations défavorables entre la leptine, le $\text{TNF}\alpha$ récepteur, différentes composantes du syndrome métabolique et les marqueurs de l'inflammation, bien démontrées chez l'adulte. À l'inverse, comme chez ce dernier, l'adiponectine est favorablement associée au syndrome métabolique mais pas avec l'état pro-inflammatoire.

14.2 Un mode de vie sédentaire

Nous avons par ailleurs pu vérifier la généralisation d'un mode de vie sédentaire chez les adolescents, un tiers des adolescents passant plus de 2 heures par jour devant un écran et à peine la moitié pratiquant une activité physique régulière. Par le biais d'une analyse des correspondances multiples (ACM), nous avons observé des interrelations entre ces comportements d'activité physique et les habitudes d'alimentation, qui se caractérisent par un regroupement des composantes des comportements plutôt favorables d'une part et de ceux plutôt défavorables d'autre part, chez les mêmes individus. Nos résultats ont permis de mettre en exergue le rôle déterminant des facteurs sociodémographiques et du comportement des parents sur la prévalence de l'obésité ainsi que des habitudes d'activité physique et d'alimentation. La relation inverse entre le statut socioéconomique et l'obésité était bien établie chez l'adulte mais pas chez l'adolescent.

14.3 Relations de l'activité physique et de l'alimentation avec le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire

Dans un second temps, nous avons observé que l'activité physique était associée favorablement à l'IMC et, pour la première fois chez l'adolescent, qu'elle était également associée, de façon plus spécifique, au tour de taille, qui est l'une des composantes du syndrome métabolique. Nous avons montré

que l'activité physique et la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques étaient, toutes deux, associées à certaines composantes du syndrome métabolique et à l'état pro-inflammatoire, indépendamment de leurs effets sur la masse grasse et de la répartition des graisses. L'absence d'activité physique est associée à une augmentation du HOMA et des concentrations plasmatiques d'IL6. Des acides gras polyinsaturés à longue chaîne élevés, notamment ceux de la série n-6, sont associés à un moindre risque de présenter un syndrome métabolique, des triglycérides plasmatiques plus bas, un HDL-cholestérol plus élevé et à des taux plasmatiques d'IL6 diminués. Les relations de l'activité physique avec le HOMA et l'IL6 sont également indépendantes des concentrations plasmatiques d'adipokines. Par ailleurs, la relation de l'activité physique avec le HOMA n'est pas modifiée par la prise en compte de l'IL6 ; de même celle de l'activité physique avec l'IL6 persiste après ajustement sur le HOMA.

Enfin, dans une dernière étude, une relation de l'activité physique d'intensité plus élevée avec la variabilité cardiaque, indicateur de la mortalité cardiovasculaire chez l'adulte, a été identifiée. En revanche, une activité physique d'intensité modérée semble suffisante pour observer une amélioration de la capacité cardiorespiratoire. (Fig. 14.1)

Nos résultats étant issus d'études transversales, nous ne pouvons pas affirmer l'existence de relations causales entre l'activité physique, l'alimentation et le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire. Toutefois, les données exploitées ont été recueillies dans de larges populations, notamment P1, et l'activité physique et l'alimentation ont été évaluées par des méthodes différentes et complémentaires, ce qui donne du poids à nos observations.

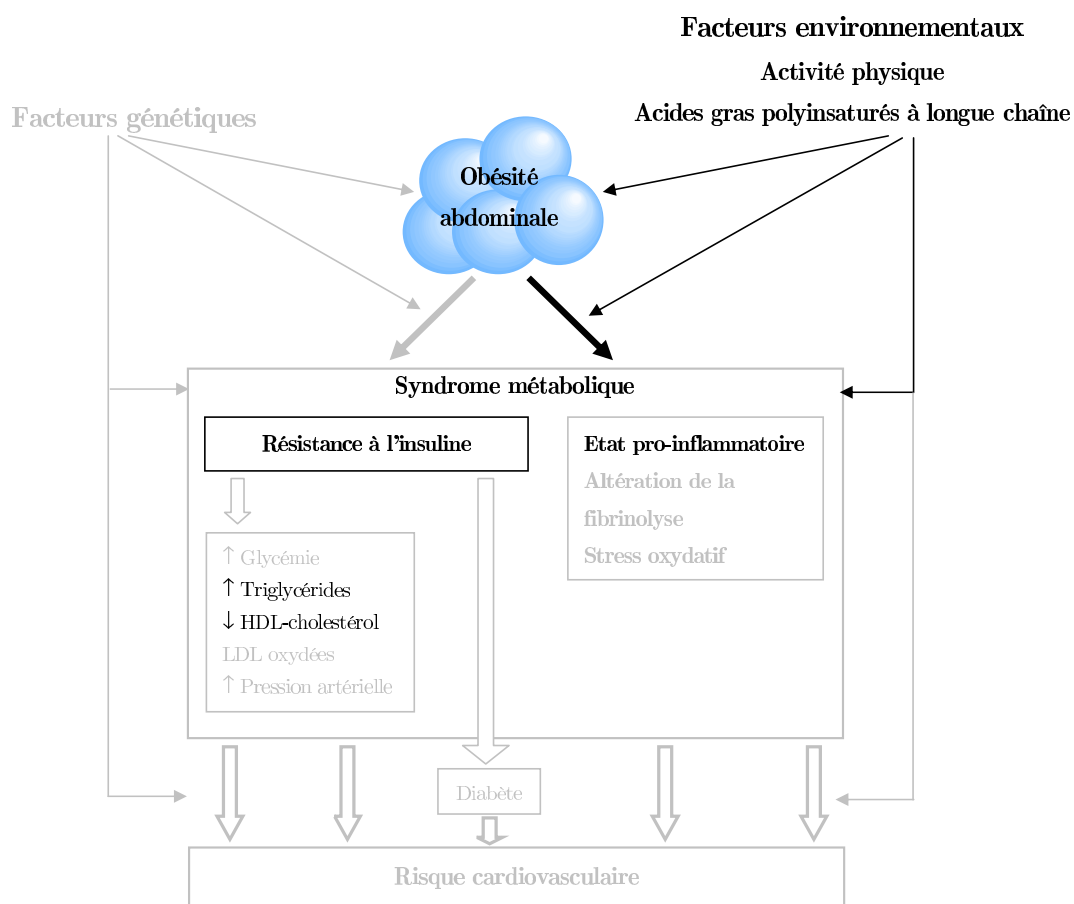


FIG. 14.1 – *Activité physique, alimentation, syndrome métabolique et état pro-inflammatoire : les relations identifiées dans notre travail.*

Mode de vie actif et alimentation saine, deux comportements en étroite relation

15.1 Une approche globale de l'alimentation

Ces dernières années, de nombreuses données cliniques, épidémiologiques et expérimentales se sont accumulées, suggérant le rôle essentiel des facteurs nutritionnels dans l'état de santé. Si les relations avec certains facteurs sont bien établies, d'autres restent sujets à controverse. Il a été proposé que ceci était en partie lié au fait que les consommations des différents nutriments sont interdépendantes et qu'il est difficile en pratique d'isoler le rôle de tel ou tel nutriment. L'utilisation d'aliments ou de groupes d'aliments ne permet que partiellement de pallier ce problème et méconnaît les interactions sous-jacentes entre les composants de l'alimentation et le risque de maladies. Dans ce contexte, une approche plus globale prenant en compte l'alimentation dans son ensemble et permettant l'identification de typologies alimentaires a été proposée. Récemment, cette notion de typologie a été étendue à d'autres comportements susceptibles d'interagir avec l'alimentation, l'activité physique mais également, notamment chez l'adulte, la consommation

de tabac. L'intérêt d'une telle approche centrée sur l'identification de typologies a été souligné par différentes études menées chez l'adulte. Dans certaines de ces études, une relation avec l'obésité et le risque cardiovasculaire a été objectivée. Ainsi, par exemple, le travail de Fung a permis de montrer l'association de deux typologies alimentaires avec différents marqueurs de l'obésité et du risque cardiovasculaire. Dans ce travail, le premier profil (« alimentation prudente »), caractérisé par une consommation importante de fruits et légumes, céréales et volailles, est corrélé positivement aux taux de folates plasmatiques et inversement à l'insulinémie et aux concentrations d'homocystéine. Le second profil (« alimentation occidentale »), caractérisé par des apports élevés de viandes rouges, produits laitiers riches en graisses et céréales raffinées est corrélé positivement aux concentrations plasmatiques d'insuline, de C-peptide, de leptine et d'homocystéine. [93] Les études de ce type, qui reposent sur des approches statistiques particulières (analyse des correspondances multiples), sont rares chez l'adolescent. Aucune n'a pris simultanément en compte l'alimentation et l'activité physique ou l'état de santé.

15.2 Identification de typologies d'activité physique et d'alimentation

Dans notre travail, nous avons observé que certaines habitudes alimentaires et d'activité physique tendaient à se regrouper chez les mêmes individus, définissant des profils de typologies comportementales. Deux de ces typologies, qui opposent une consommation alimentaire « défavorable » et des activités sédentaires élevées à un mode de vie caractérisé par un moindre grignotage, une consommation plus faible de boissons sucrées et de frites/chips et à un moindre temps passé devant un écran, sont associés au statut socioéconomique. Les deux autres typologies, opposant l'association de comportements sains (consommation alimentaire de fruits/légumes/crudités et pratique d'une activité physique régulière) à un comportement délaissant ces aliments réputés bénéfiques et l'activité physique, sont pour leur part asso-

ciés à l'environnement démographique et macroéconomique des adolescents. Les comportements les plus sains sont obtenus dans la communauté urbaine de Strasbourg et en dehors des ZEP. Au contraire, ils sont moins fréquents en milieu rural.

15.3 Origine des typologies d'habitudes de vie : les hypothèses

15.3.1 Modèle de la « niche écologique »

Même si l'origine exacte des regroupements comportementaux observés ne peut être que spéculative, nos résultats confortent l'idée que notre mode de vie est la conséquence non seulement de nos choix personnels, mais aussi de notre héritage culturel et ethnique et de nombreux facteurs d'environnement qui incluent, entre autres, la disponibilité alimentaire, l'accessibilité aux installations sportives et de loisirs, le niveau de vie et probablement plus globalement les efforts des pouvoirs publics ou des industriels à promouvoir tel ou tel mode de vie. Ceci est en accord avec le modèle de « niche écologique » de la santé. [63] Ce modèle indique que les facteurs intra-personnels qui conditionnent les comportements de santé (et de façon plus large l'état de santé de l'individu, telle que sa propension à prendre du poids par exemple) ne peuvent pas être considérés de façon isolée. L'interaction des caractéristiques individuelles et biologiques avec le milieu familial, l'environnement scolaire et professionnel, le lieu de vie et plus largement l'environnement physique et la société doit être prise en compte. C'est l'ensemble de ces facteurs - la « niche écologique » de l'individu - qui, en plaçant ce dernier dans un contexte plus ou moins favorable, va faciliter le développement d'une obésité ou d'une pathologie métabolique et cardiovasculaire. Bien que les résultats disponibles et que la recherche dans ce domaine soient limités, tout indique que ces aspects doivent être pris en compte lors de la mise en place de stratégies de prévention. C'est à la lueur de ces données que l'étude d'intervention ICAPS a été élaborée par l'équipe de l'unité EA1801. Cette étude, qui a démarré en 2002,

a pour objectif de promouvoir la pratique de l'activité physique et de réduire les activités sédentaires chez les collégiens, afin de réduire le risque cardiovasculaire et le surpoids. La stratégie d'ICAPS repose sur l'association de trois cibles : i) les connaissances, les attitudes et la motivation des adolescents vis-à-vis de la pratique de l'activité physique par des séances d'information et de débats, mais aussi grâce au type d'activités proposées, ii) les personnes intervenant dans l'environnement social immédiat de l'enfant pour relayer l'information, favoriser et soutenir les changements de comportements, iii) les conditions physiques et institutionnelles de pratique de l'activité physique pendant les loisirs mais aussi dans la vie de tous les jours, grâce à un partenariat large avec les collectivités territoriales et le réseau associatif. Les actions mises en place ont par ailleurs été adaptées au contexte de chacun des établissements scolaires (installations sportives disponibles, lieu d'habitation des adolescents, horaire des cours. . .) inclus dans cette étude.

15.3.2 Activité physique, appétit et choix alimentaires

Des relations plus directes entre l'activité physique et certaines habitudes alimentaires peuvent également contribuer à l'existence des typologies observées. La télévision a ainsi été associée à un comportement de grignotage avec en conséquence une consommation élevée de produits sucrés et gras. [54] On peut par ailleurs imaginer que la pratique d'une activité physique régulière est capable d'induire une modification des goûts et des choix alimentaires. Quelques études ont suggéré une préférence pour les aliments glucidiques lors du repas suivant la pratique d'une activité physique. À l'inverse, la pratique d'une activité physique intense s'accompagne d'une réduction de l'appétit à court-terme. [210, 29, 118] L'effet spécifique d'une activité physique régulière sur les goûts et les choix alimentaires et les mécanismes impliqués mériteraient certainement d'être explorés et mieux expliqués.

15.4 Signification des typologies en terme d'impact sur l'état de santé

Quels que soient les mécanismes sous-jacents, la mise en évidence de ces typologies de comportements indique qu'il y a peut-être intérêt à cibler simultanément l'alimentation et l'activité physique dans une perspective de santé publique. Une modification concomitante de ces deux comportements pourrait avoir un effet synergique favorable à l'état de santé. D'un autre côté, certains auteurs ont proposé qu'une intervention sur l'activité physique pouvait s'accompagner d'une modification des habitudes alimentaires, peut-être plus, d'ailleurs, en sensibilisant l'individu à un comportement globalement sain qu'en changeant ses goûts alimentaires. Dans une étude d'intervention, menée chez les sujets de l'étude Working Health Trial suivis pendant deux ans et demi, la modification de la pratique d'activité physique du groupe intervention, grâce à la participation à un programme d'activité physique, s'est accompagnée d'une amélioration des habitudes alimentaires. [261]

L'intérêt de la prise en compte globale de l'alimentation et de l'activité physique ne se limite pas à l'étude de leurs déterminants. Une telle approche devrait également permettre de mieux comprendre comment ces comportements interagissent pour favoriser une pathologie. À titre d'exemple, l'application de cette approche statistique globale à la composition en acides gras des phospholipides du plasma, de certaines habitudes alimentaires et de l'activité physique des 120 adolescents de l'échantillon P2ag nous a permis, comme dans la première enquête, d'identifier des typologies de comportements mais surtout de montrer la relation de deux de ces typologies avec le syndrome métabolique. (Fig. 15.1) Dans cette deuxième ACM, les adolescents pratiquant une activité physique structurée en dehors de l'école, consommant une quantité importante de fruits/légumes/crudités et ayant un rapport AGPI/AGS élevé sont moins susceptibles de présenter un syndrome métabolique que ceux qui ont les comportements opposés ; à l'inverse, les adolescents regardant beaucoup la télévision, consommant des boissons sucrées, des aliments frits, grignotant souvent et ayant un rapport AGPI n-6/n-3 élevé sont plus susceptibles de présenter un syndrome métabolique que ceux qui ont les com-

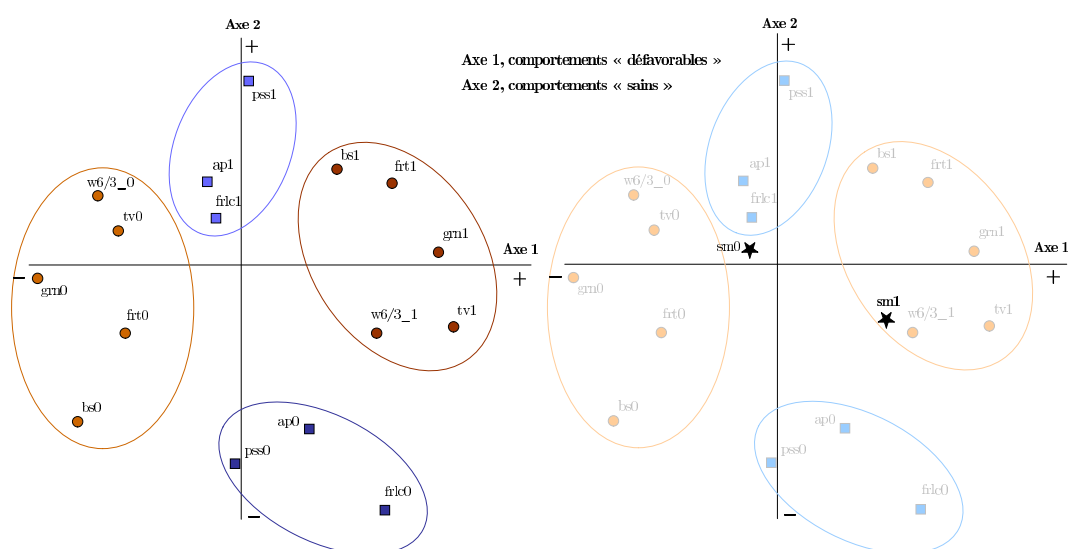


FIG. 15.1 – Association du syndrome métabolique avec les typologies d'activité physique et d'alimentation.

ap(0 ou 1), Absence et pratique d'activité physique régulière.

frlc(0 ou 1), consommation de fruits/légumes/crudités.

pss(0 ou 1), rapport AGPI/AGS bas ou élevé.

bs(0 ou 1), consommation de boissons sucrées faible ou élevée.

grn(0, 1), grignotage rare ou fréquent.

frt(0 ou 1), consommation d'aliments frits rare ou fréquente.

tv(0 ou 1), temps passé devant la télévision faible ou élevé.

w6/3(0 ou 1), rapport n-6/n-3 bas ou élevé.

sm(0 ou 1), absence ou présence d'un syndrome métabolique.

portements inverses. Au-delà du regroupement de différents comportements chez les mêmes sujets, déjà signalé, ces relations pourraient également indiquer que la présence simultanée de différentes anomalies comportementales d'activité physique et d'alimentation est nécessaire pour observer une pathologie donnée. Ces résultats soulignent l'intérêt, dans de futures études, d'utiliser de façon plus large ces nouvelles approches méthodologiques en y incluant par ailleurs d'autres déterminants, des facteurs environnementaux, mais également des facteurs biologiques et génétiques.

Un rôle pour le muscle dans le syndrome métabolique et l'état inflammatoire

16.1 Adiposité et état pro-inflammatoire chez l'adolescent

Une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, telle que l'IL6, avec l'adiposité est établie chez l'adulte et de nombreuses données indiquent que l'inflammation est également impliquée dans l'athérogenèse. L'IL6 jouerait un rôle déterminant dans ces processus. [268] Elle contrôle entre autres la production hépatique de CRP et la production de $\text{TNF}\alpha$ et elle est considérée comme un marqueur précoce de l'inflammation.

Les mécanismes de l'inflammation associés à l'obésité sont incomplètement élucidés. Une production de cytokines plus élevée au niveau du pré-adipocyte qu'au niveau de l'adipocyte à maturité a été observée, suggérant qu'elle est liée à l'expansion du tissu adipeux. [268] Il a été proposé qu'elle était la conséquence d'une hypoxie associée à l'expansion du tissu adipeux. Le facteur de transcription HIF, sensible au potentiel redox et capable de réguler la production de cytokines et par conséquent le processus inflammatoire, serait notamment impliqué. [236,101,115] Des interrogations subsistent cependant quant au caractère général ou local de l'état pro-inflammatoire as-

socié à l'expansion du tissu adipeux et à l'obésité. Son effet délétère pourrait se faire essentiellement par effet paracrine et la relation de l'obésité avec l'état pro-inflammatoire systémique reste à établir. Toutefois, chez l'adulte et en dehors de toute pathologie, il a été montré que la production d'IL6 par l'adipocyte atteignait près d'un tiers des concentrations circulantes totales. [268]

Chez l'adolescent, l'existence d'un état pro-inflammatoire dans l'obésité a été très peu étudié. [52, 259] Dans notre travail, nous avons observé des concentrations plasmatiques de CRP mais surtout d'IL6 plus élevées chez les adolescents obèses. Nos résultats ne nous permettent pas d'affirmer que l'augmentation d'IL6 est d'origine adipocytaire, même si nous avons exclu les sujets présentant une infection intercurrente évidente. Cependant, le jeune âge de nos sujets permet d'exclure à priori l'influence d'autres facteurs comme le tabac, différentes pathologies ou un processus d'athérogenèse évolutif.

16.2 Influence de l'activité physique

Notre travail nous a permis d'identifier une association favorable de l'activité physique avec le syndrome métabolique et l'existence d'un état proinflammatoire systémique qui n'est pas totalement expliquée par les effets de l'activité physique sur le statut pondéral, la composition corporelle, la localisation de la graisse ou encore sur les adipokines circulantes que nous avons mesurées (leptine et adiponectine). Comme chez l'adulte, les taux de ces adipokines étaient étroitement liés à la masse grasse d'une part, aux composantes du syndrome métabolique et à l'inflammation systémique d'autre part. De façon intéressante, la relation de l'activité physique avec l'IL-6 est également indépendante de la résistance à l'insuline telle qu'elle a pu être estimée par le HOMA.

Quelques précautions doivent toutefois être prises dans l'interprétation de nos résultats. La masse grasse a été évaluée par impédancemétrie, dont la sensibilité n'est peut-être pas suffisante pour apprécier totalement le rôle de la composition corporelle dans les relations observées. De même le rapport tour de taille sur tour de hanche n'est qu'un reflet indirect bien imparfait de la localisation de la graisse abdominale et ne permet pas de distinguer

la graisse viscérale, dont le rôle particulier dans le genèse des anomalies du syndrome métabolique a été évoqué. De façon similaire un certain nombre de travaux expérimentaux indique que certains dépôts tissulaires « ectopiques » de la graisse (dans le foie et le muscle mais aussi le pancréas, les vaisseaux et le cœur) pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de l'athérome et de certaines composantes du syndrome métaboliques associées à l'obésité. Ces dépôts pourraient affecter les fonctions cellulaires des tissus avoisinant de façon mécanique mais surtout par le biais de sécrétions adipocytaires paracrines. Un effet plus spécifique de l'activité physique sur l'une ou l'autre de ces localisations adipocytaires est tout à fait probable et a pu être mis en évidence dans certaines conditions au niveau musculaire par exemple. Une modulation des sécrétions paracrines non détectable par la mesure des adipokines systémiques ne peut bien évidemment pas non plus être exclue.

16.3 Un rôle propre du muscle ?

Néanmoins nos résultats viennent à l'appui d'un rôle propre du muscle, ou plutôt de la sarcopénie, dans la pathogénie du syndrome métabolique. Même si les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés, il est établi que l'activité physique augmente la sensibilité à l'insuline en favorisant directement le transport intra-musculaire de glucose par une action au niveau de GLUT-4 et par une stimulation de l'AMPkinase. [46,161] La sensibilité à l'insuline est également accrue du fait de la nécessité de reconstituer les stocks de glycogène musculaire après un épisode d'exercice, notamment d'exercice intense. L'activité physique exerce de plus un effet favorable à long terme en favorisant le développement du réseau capillaire périphérique (et donc l'apport de substrats aux tissus consommateurs) et l'augmentation de la masse musculaire, principal consommatrice de glucose. De façon plus générale, ainsi que le souligne Booth, [32,31] le fonctionnement de l'organisme ne se déroulerait de façon optimale qu'en présence d'un niveau d'activité physique minimal, tel qu'il était imposé au temps de l'*Homo sapiens sapiens*. Tout se passe comme si l'activation de toute une série de gènes par l'activité physique était indispensable à l'enclenchement d'un ensemble de processus physiologiques au niveau

du muscle (mais peut-être pas uniquement) permettant l'utilisation adéquate et optimale des substrats énergétiques (glycogène et triglycérides). À l'inverse, l'absence de stimulation régulière de ces gènes par l'activité physique favoriserait l'apparition d'une insulino-résistance et pourrait contribuer aux autres anomalies métaboliques associées à la sédentarité. Dans ce contexte, l'augmentation de la sécrétion d'IL6 par le muscle lors d'une séance d'exercice, apparemment en contradiction avec la diminution observée lors d'une pratique régulière, pourrait avoir un effet favorable indirect en inhibant les effets inhibiteurs du $\text{TNF}\alpha$ sur la sensibilité à l'insuline [176, 10] et serait indispensable à la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires à plus long terme (ce qui pourrait être protecteur vis-à-vis de l'athérogenèse).

L'ensemble de ces hypothèses nécessitent des études expérimentales complémentaires, qui seules permettront d'appréhender de façon plus précise les mécanismes biologiques et génétiques sous-jacents et les interactions avec la surnutrition, autre caractéristique de notre société. D'ores et déjà, elles soulèvent le problème d'un diagnostic du syndrome métabolique essentiellement basé sur la localisation abdominale de la graisse (tour de taille) et de certaines de ses complications biologiques, négligeant ainsi l'impact délétère potentiel de la sédentarité et de la sarcopénie.

16.4 Activité physique et alimentation : des cibles biologiques communes

Nous avons montré, qu'à côté de l'activité physique, l'alimentation, notamment la qualité des lipides alimentaires, était associée au syndrome métabolique et à l'état pro-inflammatoire, indépendamment de la masse grasse et de la répartition des graisses. Des études ont montré que la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques était un bon reflet des apports alimentaires en lipides des derniers jours, même si elle reflète probablement aussi la synthèse *de novo* d'acides gras et la métabolisation des acides gras exogènes. Nos résultats suggèrent que l'activité physique et l'alimentation ont des cibles communes, au premier rang desquelles l'inflammation.

16.5 Activité physique et alimentation, deux comportements en interaction ?

Cette observation soulève la question de possibles interactions synergiques ou antagonistes des effets de l'activité physique et de l'alimentation sur la prise de poids et sur la santé en général. Ainsi, l'étude prospective, menée chez les petits-enfants des sujets de l'étude de Framingham, a montré un effet synergique du comportement sédentaire et de la consommation de produits gras sur la prise de poids. Au cours du suivi de 8 ans, les enfants qui à la fois regardaient beaucoup la télévision et avaient une alimentation riche en graisses étaient ceux qui avaient l'augmentation de masse grasse la plus importante. De façon surprenante, les enfants uniquement sédentaires ou les enfants actifs mais ayant une alimentation riche en graisses présentaient une variation de masse grasse identique à celle des enfants actifs et ayant une alimentation pauvre en graisses. [184]

La façon dont l'activité physique et l'alimentation interagissent pour favoriser la prise de poids et l'apparition des complications métaboliques et vasculaires associées à l'obésité représente un champ d'investigation peu exploré. L'homme ayant une capacité réduite à augmenter l'oxydation des lipides en réponse à une alimentation riche en graisses, toute surconsommation favorise leur stockage dans le tissu adipeux. L'inactivité physique quant à elle contribuerait à la prise de poids, indépendamment de ses effets directs sur le bilan énergétique, en limitant la capacité des muscles à capter et à oxyder les lipides et en favorisant leur transfert vers le tissu adipeux. Mais le type d'activité physique (intensité, fréquence, durée) nécessaire, l'impact de la nature chimique des lipides ingérés sur l'effet de l'activité physique ou encore du niveau du stock de glycogène au moment de l'exercice n'ont guère été étudiés. De façon plus fondamentale, nos connaissances sur les bases moléculaires de l'interaction entre l'activité physique et le métabolisme post-prandial des lipides sont peu nombreuses. D'un point de vue métabolique, la régulation du métabolisme lipidique dans l'adipocyte (stockage des triglycérides, différenciation adipocytaire, lipolyse) et du métabolisme énergétique dans le muscle (oxydation lipidique, dépense énergétique) est un élément clé du contrôle

de la prise de poids. Certains facteurs de transcription et des récepteurs nucléaires pourraient être activés en réponse à l'ingestion de certains nutriments ou par l'activité physique et réguler l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme.

Une approche expérimentale serait d'étudier l'impact de différents types d'activité physique sur la répartition post-prandiale des graisses alimentaires et de voir si cette régulation dépend de la nature chimique des lipides ingérés et du niveau des stocks de glycogène. L'effet de différents régimes alimentaires ou suppléments lipidiques (oméga 6 ou oméga 3) chez des sujets soumis à un entraînement ou rendus sédentaires pourraient être proposés. En même temps que le devenir post-prandial alimentaire d'un mélange d'acides gras (saturés, monoinsaturés ou polyinsaturés), l'expression des gènes dans le muscle et le tissu adipeux permettrait d'appréhender les mécanismes sous-jacents.

Conclusion

Notre travail montre que, chez l'adolescent comme chez l'adulte, l'activité physique et certaines caractéristiques qualitatives de l'alimentation, notamment les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, sont associées à différentes composantes du syndrome métabolique, à l'existence d'un état pro-inflammatoire et plus généralement à différents facteurs de risque cardiovasculaire. Nos données indiquent que les effets bénéfiques de ces deux comportements ne se limitent pas à un impact sur la balance énergétique. Nos résultats confirment par ailleurs que les anomalies qui font le lit des maladies métaboliques et cardiovasculaires sont déjà présentes chez l'adolescent justifiant, s'il en était besoin, la mise en place d'actions de prévention précoces. L'activité physique et l'alimentation représentent sans aucun doute deux candidats de choix pour de telles actions. L'identification d'une forte intrication des typologies d'activité physique et d'alimentation suggère que ces deux comportements doivent être pris en compte simultanément dans l'élaboration des stratégies de prévention et qu'une éventuelle synergie ou un antagonisme de leurs effets devraient être recherchés lors d'études épidémiologiques ou expérimentales ultérieures.

PARTIE V

RÉSUMÉ

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés, les maladies cardiovasculaires représentent une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés. Ceci est en large partie expliqué par l'augmentation alarmante dans ces pays de l'obésité, du diabète et de différents facteurs de risque classiquement associés à un risque cardiovasculaire accru, telles que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Cette augmentation, notée chez l'adulte mais qui touche également l'enfant et l'adolescent, est d'autant plus inquiétante qu'une tendance au regroupement de ces différentes anomalies est souvent observée au sein des mêmes individus. Ce regroupement, appelé syndrome métabolique ou syndrome dysmétabolique, associe des anomalies glucido-lipidiques (avec notamment une insulino-résistance), une augmentation de la pression artérielle et une obésité abdominale. Or il est aujourd'hui bien établi que ce syndrome prédispose à la survenue d'un diabète de type 2 et s'accompagne d'un risque cardiovasculaire supérieur à la somme des risques liés à chacun des facteurs pris isolément.

Si les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de l'obésité et des différentes composantes du syndrome métabolique, ils ne peuvent expliquer seuls la progression observée ces dernières années. Il est aujourd'hui admis que ces facteurs déterminent une susceptibilité individuelle mais que l'environnement et les comportements qui en découlent jouent un rôle majeur dans l'expression de cette susceptibilité. Toutefois, de nombreuses interrogations persistent, notamment chez l'enfant et l'adolescent, quant aux facteurs impliqués et à leurs relations avec chacune des composantes du syndrome métabolique, quant à leur mode d'action et à leurs éventuelles interrelations. Une meilleure compréhension de ces facteurs est nécessaire à l'élaboration de stratégies de prévention de l'obésité et de ses complications.

Objectifs

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés au rôle de l'activité physique et de l'alimentation dans la genèse de l'obésité, du syndrome métabolique et des anomalies métaboliques ou cardiovasculaires qui y sont associées, chez l'adolescent. Dans un premier temps, nous avons évalué la prévalence de l'obésité et caractérisé les habitudes d'alimentation et d'activité physique

des adolescents du Bas-Rhin, département où la prévalence de l'obésité chez l'adulte et l'incidence des maladies cardiovasculaires sont supérieures à la moyenne nationale. Nous nous sommes également intéressés aux interrelations existant entre l'activité physique et l'alimentation. Dans un second temps, nous avons étudié de façon plus précise les relations entre certaines caractéristiques de ces deux comportements d'une part, le syndrome métabolique et différents marqueurs du risque cardiovasculaire d'autre part.

Méthodologie

Notre travail repose sur les données issues de deux enquêtes épidémiologiques menées chez des adolescents scolarisés en classe de 6^e dans le département du Bas-Rhin. La première, menée en 2001, transversale, porte sur un échantillon représentatif des classes de 6^e de ce département (un tiers des classes sélectionnées par tirage au sort) et concerne 4326 adolescents, âgés de 12,1 ans en moyenne. La deuxième est l'étude d'intervention ICAPS (Intervention auprès des Collégiens centrée sur l'Activité Physique et la Sédentarité), débutée en septembre 2002 dans 8 collèges bas-rhinois, tirés au sort, après stratification sur la localisation géographique et l'appartenance ou non à une zone d'éducation prioritaire (ZEP). Seules les données transversales initiales des 954 adolescents, alors en classe de 6^e, font l'objet de ce travail.

- Poids, taille, tour de taille ont été mesurés. L'indice de masse corporelle (IMC : $\text{poids}/\text{taille}^2$) a été calculé et la présence d'un surpoids définie selon les références internationales (critères de Cole). Ces mesures ont été complétées par l'estimation de la masse grasse par impédancemétrie (TANITA 310) dans la deuxième enquête.
- L'activité physique a été évaluée par un questionnaire standardisé et validé (Modifiable Activity Questionnaire for Adolescents de Kriska). Ce questionnaire, qui permet de mesurer le niveau d'activité physique habituel dans le quotidien et pendant les loisirs a été complété par des questions portant sur les comportements sédentaires et la pratique d'une activité physique à l'école. Une mesure de l'activité physique à l'aide d'accéléromètres triaxiaux a également été réalisée dans un sous-échantillon de collégiens de la deuxième enquête.

- L'alimentation a été évaluée par un questionnaire de fréquence alimentaire, et par des questions relatives à certaines habitudes alimentaires tels que le grignotage, les lieux et heures de repas,... Ces données ont été complétées par une estimation indirecte de la composition lipidique de l'alimentation habituelle grâce à l'analyse de la composition des phospholipides plasmatiques par une technique de chromatographie en phase gazeuse dans un sous-échantillon de 120 adolescents de la deuxième enquête.
- Enfin, dans la deuxième enquête, différents paramètres biologiques et cliniques (fréquence cardiaque, pression artérielle et dans un sous-échantillon étude de la variabilité cardiaque) nous ont permis de préciser l'existence d'un syndrome métabolique, d'un état pro-inflammatoire et/ou d'un risque cardiovasculaire élevé.

Résultats

La première partie de notre travail montre que le Bas-Rhin, comme d'autres pays européens et les Etats-Unis, est concerné par l'augmentation de l'obésité chez l'adolescent : près d'un quart (22,7 %) des adolescents de 12 ans de ce département sont en effet aujourd'hui en surpoids alors qu'ils n'étaient que 3 % en 1970. Notre travail montre également que les adolescents ont souvent un niveau d'activité faible et un comportement de type sédentaire : Seul un tiers effectue régulièrement un trajet quotidien de 20 minutes ou plus à pied ou à vélo entre le domicile et l'école. Par ailleurs 42 % des filles et 26 % des garçons disent ne pratiquer aucune activité physique régulière structurée en dehors de l'école. En revanche, ils sont un tiers à consacrer plus de deux heures par jour à des loisirs sédentaires telle que la télévision. Les comportements alimentaires ayant un impact défavorable sur l'état de santé sont également fréquents. Ainsi près d'un tiers des adolescents rapporte avoir grignoté devant la télévision la veille du questionnaire. La boisson la plus fréquemment consommée est une boisson sucrée pour 40 % d'entre eux et seul un tiers a consommé plus de trois fruits et/ou légumes la veille du questionnaire. Comme chez l'adulte, une association inverse existe entre le niveau socioéconomique et l'existence d'un surpoids. Ce dernier est plus fréquent en ZEP, dans les établissements scolaires publics par rapport aux établissements

privés, dans les familles à plus faibles revenus et de niveau d'éducation moins élevé. L'influence de la cellule familiale n'est pas uniquement liée à l'impact de son niveau socioéconomique. Les parents ont également une influence par les modèles comportementaux qu'ils transmettent à leurs enfants. Les adolescents dont les parents pratiquent une activité physique sont plus souvent inscrits dans une association sportive, quel que soit leur niveau socioéconomique et indépendamment du statut pondéral de l'enfant et de ses parents. À l'inverse, il existe une relation directe entre le temps passé par les parents devant la télévision et celui consacré à cette activité par leur fils.

Dans un second temps, nous nous sommes attachés à préciser les interrelations existant entre les différents comportements d'activité, certaines habitudes alimentaires et les facteurs sociodémographiques. Cette étude repose sur une analyse des correspondances multiples dont l'objectif est d'identifier les modalités comportementales qui décrivent le mieux la population d'adolescents. Deux conjonctions de comportement ont ainsi été identifiées : le regroupement, chez les mêmes individus, de comportements à connotation positive (pratique d'une activité physique régulière, consommation élevée de fruits et légumes) d'une part et de comportements à connotation négative d'autre part (consommation élevée de boissons sucrées, de frites et chips, niveau de télévision élevé). Un niveau socioéconomique plus bas est associé aux comportements à connotation négative.

Ces premiers résultats nous ont permis de confirmer l'existence d'une prévalence élevée du surpoids et de l'obésité chez des adolescents de 12 ans, dans le département du Bas-Rhin et le rôle déterminant de l'environnement socioéconomique et familial, qui doit probablement être intégré dans l'élaboration de stratégies de prévention de l'obésité.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons étudié de façon plus précise les relations existant entre l'activité physique et l'alimentation d'une part l'obésité, le syndrome métabolique et différents marqueurs de risque cardiovasculaire d'autre part. Nous avons notamment essayé d'apporter des éléments de réponse à deux interrogations : existe-t-il des caractéristiques de l'activité physique et/ou de l'alimentation plus particulièrement associées aux paramètres de santé ? Les effets de ces comportements sont-ils entière-

ment expliqués par leur influence sur la balance énergétique et sinon quels mécanismes sont impliqués ?

L'IMC des adolescents est inversement associé avec la pratique d'une activité physique de loisirs organisée et positivement aux activités sédentaires. Nous n'avons pas observé de relation avec le niveau d'activité physique à l'école ou dans la vie quotidienne. En revanche, pour la première fois chez l'adolescent, nous avons pu montrer que la relation entre le niveau d'activité physique de loisirs et la corpulence s'accompagne d'un effet plus spécifique sur le tour de taille, une des composantes du syndrome métabolique. Or il est aujourd'hui admis que, chez l'adolescent comme chez l'adulte, le tour de taille reflète l'adiposité totale mais également plus particulièrement la graisse abdominale et pourrait, de ce fait, représenter un risque métabolique et cardiovasculaire accru. Cet effet favorable de la pratique régulière d'une activité physique de loisirs, qui persiste après prise en compte de la corpulence, apparaît plus important chez les adolescents en surpoids que chez ceux de poids normal. Cependant, elle ne semble pas dépendre de l'intensité des activités réalisées. Les données d'accélérométrie, obtenues dans un sous-échantillon d'adolescents, indiquent que la pratique régulière d'une activité physique de loisirs est également associée à une meilleure capacité cardiorespiratoire. En revanche la pratique d'une activité physique modérément intense (supérieure à 6 METs, l'équivalent d'un jogging), au moins une heure par semaine, semble nécessaire pour observer un effet favorable sur la variabilité cardiaque. Bien que la signification de la variabilité cardiaque ne soit pas établie chez l'enfant et l'adolescent, elle est considérée comme un facteur pronostic de mortalité cardiovasculaire précoce chez l'adulte.

Afin de préciser les relations entre le niveau d'activité physique, le syndrome métabolique et le risque cardiovasculaire, deux autres composantes du syndrome métabolique, impliquées dans la genèse du risque cardiovasculaire chez l'adulte, ont été étudiées dans un deuxième temps : l'existence d'une insulino-résistance (évaluée à l'aide de l'indice de HOMA) et celle d'un état pro-inflammatoire (estimé à partir des taux plasmatiques d'IL6 et de CRP). La pratique régulière d'une activité physique de loisirs est inversement associée aux valeurs de HOMA, d'IL6 et de CRP. Les relations de l'activité

physique avec l'indice de HOMA et IL6 persistent après prise en compte de la masse grasse, indiquant que l'activité physique pourrait avoir un effet indépendamment de son impact sur la composition corporelle. Le rôle de différentes adipokines sécrétées par l'adipocyte dans la genèse de l'insulino-résistance du syndrome métabolique a été évoqué au vu de différentes études expérimentales et épidémiologiques menées chez l'adulte. Dans notre population d'adolescents, la relation favorable entre l'activité physique, le HOMA et le taux d'IL6 persiste après prise en compte de la composition corporelle et des taux d'adipokines, suggérant l'existence d'autres points d'impact de l'activité physique. Bien qu'issus de données transversales ne permettant pas d'établir de relation de cause à effet, ces résultats confortent l'intérêt, comme cela a été montré chez l'adulte, de la promotion d'une activité physique régulière dans une perspective de prévention de la prise de poids mais également du risque cardiovasculaire et métabolique.

L'impact sur le risque métabolique et cardiovasculaire de certaines caractéristiques qualitatives de l'alimentation a fait l'objet de nombreux travaux chez l'adulte mais a été peu étudié chez l'enfant et l'adolescent. Le caractère saturé des acides gras de l'alimentation pourrait favoriser la prise de poids par une action directe sur l'adipocyte et son métabolisme. Récemment il a été suggéré que la composition en lipides du lait pourrait influencer la prise de poids chez le nourrisson. Dans ce travail nous avons étudié les relations de la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques, utilisée comme reflet de la composition en lipides de l'alimentation habituelle des sujets, avec le surpoids d'une part, différentes composantes du syndrome métabolique d'autre part. 120 adolescents (60 sujets de poids normal et 60 sujets en surpoids) ont été étudiés. Une augmentation de la proportion d'AGS (S) et une diminution des AGPI (P) et monosaturés (MI), responsables d'une diminution du rapport P/S sont observées chez les enfants en surpoids comparés aux enfants de poids normal. Chez les enfants en surpoids, P/S est de plus significativement associé favorablement à l'existence d'un syndrome métabolique et une augmentation de l'état pro-inflammatoire. Ces résultats suggèrent qu'au-delà de son impact quantitatif sur la balance énergétique, l'alimentation pourrait bien jouer un rôle par ses caractéristiques qualita-

tives et notamment par la qualité des acides gras qui la composent.

Conclusions

Notre travail montre que, chez l'adolescent comme chez l'adulte, l'activité physique et certaines caractéristiques qualitatives de l'alimentation sont associées à différentes composantes du syndrome métabolique, à l'existence d'un état pro-inflammatoire et plus généralement à différents facteurs de risque cardiovasculaire. Nos données indiquent que les effets bénéfiques de ces deux comportements ne se limitent pas à un impact sur la balance énergétique. Nos résultats confirment par ailleurs que les anomalies qui font le lit des maladies métaboliques et cardiovasculaires sont déjà présentes chez l'adolescent justifiant, s'il en était besoin, la mise en place d'actions de prévention précoces. L'activité physique et l'alimentation représentent sans aucun doute deux candidats de choix pour de telles actions. L'identification d'une forte intrication des typologies d'activité physique et d'alimentation suggère que ces deux comportements doivent être pris en compte simultanément dans l'élaboration des stratégies de prévention et qu'une éventuelle synergie ou un antagonisme de leurs effets devraient être recherchés lors d'études épidémiologiques ou expérimentales ultérieures.

PARTIE VI

ANNEXE

Questionnaire d'activité physique

Habitudes de vie

Identification

N°
 10⁴
 Millier
 Centaine
 Dizaine
 Unité

Date
 Jour
 Mois
 Année

Anthropométrie

Poids de naissance
 en grammes
 ex 4.3 kg = 4300

0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

Poids actuel
 en kg et 1 décimale
 ex 47 kg 5 = 0475

0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

Taille
 cm et 1 décimale
 ex 1m 67,5 = 1675

0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

Tour de taille
 cm et 1 décimale
 ex 87,5 cm = 0875

0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

Aliment de longue durée

Pendant les 12 derniers mois, as-tu été alité plus de deux semaines consécutives suite à une maladie ou à un accident ?

- ☐ Oui
☐ Non

Si oui, combien de temps ? (en semaines) :

- ☐ 2 à < 3 ☐ 5 à < 6 ☐ 8 ou plus
☐ 3 à < 4 ☐ 6 à < 7
☐ 4 à < 5 ☐ 7 à < 8

Activité Physique au Collège

Suis-tu régulièrement les cours d'éducation physique au collège ?

- ☐ Oui
☐ Non

Si oui, combien d'heures par semaine (sans compter l'UNSS) ?

- ☐ < 1 h ☐ 2 à < 3 h ☐ 4 à < 5 h
☐ 1 à < 2 h ☐ 3 à < 4 h ☐ 5 ou plus

1. **Introduction**
 2. **Background**
 3. **Methodology**
 4. **Results**
 5. **Discussion**
 6. **Conclusion**
 7. **References**
 8. **Appendix**
 9. **Figure 1**
 10. **Figure 2**
 11. **Figure 3**
 12. **Figure 4**
 13. **Figure 5**
 14. **Figure 6**
 15. **Figure 7**
 16. **Figure 8**
 17. **Figure 9**
 18. **Figure 10**
 19. **Figure 11**
 20. **Figure 12**
 21. **Figure 13**
 22. **Figure 14**
 23. **Figure 15**
 24. **Figure 16**
 25. **Figure 17**
 26. **Figure 18**
 27. **Figure 19**
 28. **Figure 20**
 29. **Figure 21**
 30. **Figure 22**
 31. **Figure 23**
 32. **Figure 24**
 33. **Figure 25**
 34. **Figure 26**
 35. **Figure 27**
 36. **Figure 28**
 37. **Figure 29**
 38. **Figure 30**
 39. **Figure 31**
 40. **Figure 32**
 41. **Figure 33**
 42. **Figure 34**
 43. **Figure 35**
 44. **Figure 36**
 45. **Figure 37**
 46. **Figure 38**
 47. **Figure 39**
 48. **Figure 40**
 49. **Figure 41**
 50. **Figure 42**
 51. **Figure 43**
 52. **Figure 44**
 53. **Figure 45**
 54. **Figure 46**
 55. **Figure 47**
 56. **Figure 48**
 57. **Figure 49**
 58. **Figure 50**
 59. **Figure 51**
 60. **Figure 52**
 61. **Figure 53**
 62. **Figure 54**
 63. **Figure 55**
 64. **Figure 56**
 65. **Figure 57**
 66. **Figure 58**
 67. **Figure 59**
 68. **Figure 60**
 69. **Figure 61**
 70. **Figure 62**
 71. **Figure 63**
 72. **Figure 64**
 73. **Figure 65**
 74. **Figure 66**
 75. **Figure 67**
 76. **Figure 68**
 77. **Figure 69**
 78. **Figure 70**
 79. **Figure 71**
 80. **Figure 72**
 81. **Figure 73**
 82. **Figure 74**
 83. **Figure 75**
 84. **Figure 76**
 85. **Figure 77**
 86. **Figure 78**
 87. **Figure 79**
 88. **Figure 80**
 89. **Figure 81**
 90. **Figure 82**
 91. **Figure 83**
 92. **Figure 84**
 93. **Figure 85**
 94. **Figure 86**
 95. **Figure 87**
 96. **Figure 88**
 97. **Figure 89**
 98. **Figure 90**
 99. **Figure 91**
 100. **Figure 92**
 101. **Figure 93**
 102. **Figure 94**
 103. **Figure 95**
 104. **Figure 96**
 105. **Figure 97**
 106. **Figure 98**
 107. **Figure 99**
 108. **Figure 100**
 109. **Figure 101**
 110. **Figure 102**
 111. **Figure 103**
 112. **Figure 104**
 113. **Figure 105**
 114. **Figure 106**
 115. **Figure 107**
 116. **Figure 108**
 117. **Figure 109**
 118. **Figure 110**
 119. **Figure 111**
 120. **Figure 112**
 121. **Figure 113**
 122. **Figure 114**
 123. **Figure 115**
 124. **Figure 116**
 125. **Figure 117**
 126. **Figure 118**
 127. **Figure 119**
 128. **Figure 120**
 129. **Figure 121**
 130. **Figure 122**
 131. **Figure 123**
 132. **Figure 124**
 133. **Figure 125**
 134. **Figure 126**
 135. **Figure 127**
 136. **Figure 128**
 137. **Figure 129**
 138. **Figure 130**
 139. **Figure 131**
 140. **Figure 132**
 141. **Figure 133**
 142. **Figure 134**
 143. **Figure 135**
 144. **Figure 136**
 145. **Figure 137**
 146. **Figure 138**
 147. **Figure 139**
 148. **Figure 140**
 149. **Figure 141**
 150. **Figure 142**
 151. **Figure 143**
 152. **Figure 144**
 153. **Figure 145**
 154. **Figure 146**
 155. **Figure 147**
 156. **Figure 148**
 157. **Figure 149**
 158. **Figure 150**
 159. **Figure 151**
 160. **Figure 152**
 161. **Figure 153**
 162. **Figure 154**
 163. **Figure 155**
 164. **Figure 156**
 165. **Figure 157**
 166. **Figure 158**
 167. **Figure 159**
 168. **Figure 160**
 169. **Figure 161**
 170. **Figure 162**
 171. **Figure 163**
 172. **Figure 164**
 173. **Figure 165**
 174. **Figure 166**
 175. **Figure 167**
 176. **Figure 168**
 177. **Figure 169**
 178. **Figure 170**
 179. **Figure 171**
 180. **Figure 172**
 181. **Figure 173**
 182. **Figure 174**
 183. **Figure 175**
 184. **Figure 176**
 185. **Figure 177**
 186. **Figure 178**
 187. **Figure 179**
 188. **Figure 180**
 189. **Figure 181**
 190. **Figure 182**
 191. **Figure 183**
 192. **Figure 184**
 193. **Figure 185**
 194. **Figure 186**
 195. **Figure 187**
 196. **Figure 188**
 197. **Figure 189**
 198. **Figure 190**
 199. **Figure 191**
 200. **Figure 192**
 201. **Figure 193**
 202. **Figure 194**
 203. **Figure 195**
 204. **Figure 196**
 205. **Figure 197**
 206. **Figure 198**
 207. **Figure 199**
 208. **Figure 200**
 209. **Figure 201**
 210. **Figure 202**
 211. **Figure 203**
 212. **Figure 204**
 213. **Figure 205**
 214. **Figure 206**
 215. **Figure 207**
 216. **Figure 208**
 217. **Figure 209**

[illegible]

☐ Oui ☐ 1 ☐ 3 ☐ plus de 4
☐ Non ☐ 2 ☐ 4
☐ Parfois, mais pas au quotidien

[illegible]

1. **Introduction**
 2. **Background**
 3. **Methodology**
 4. **Results**
 5. **Discussion**
 6. **Conclusion**
 7. **References**
 8. **Appendix**
 9. **Figure 1**
 10. **Figure 2**
 11. **Figure 3**
 12. **Figure 4**
 13. **Figure 5**
 14. **Figure 6**
 15. **Figure 7**
 16. **Figure 8**
 17. **Figure 9**
 18. **Figure 10**
 19. **Figure 11**
 20. **Figure 12**
 21. **Figure 13**
 22. **Figure 14**
 23. **Figure 15**
 24. **Figure 16**
 25. **Figure 17**
 26. **Figure 18**
 27. **Figure 19**
 28. **Figure 20**
 29. **Figure 21**
 30. **Figure 22**
 31. **Figure 23**
 32. **Figure 24**
 33. **Figure 25**
 34. **Figure 26**
 35. **Figure 27**
 36. **Figure 28**
 37. **Figure 29**
 38. **Figure 30**
 39. **Figure 31**
 40. **Figure 32**
 41. **Figure 33**
 42. **Figure 34**
 43. **Figure 35**
 44. **Figure 36**
 45. **Figure 37**
 46. **Figure 38**
 47. **Figure 39**
 48. **Figure 40**
 49. **Figure 41**
 50. **Figure 42**
 51. **Figure 43**
 52. **Figure 44**
 53. **Figure 45**
 54. **Figure 46**
 55. **Figure 47**
 56. **Figure 48**
 57. **Figure 49**
 58. **Figure 50**
 59. **Figure 51**
 60. **Figure 52**
 61. **Figure 53**
 62. **Figure 54**
 63. **Figure 55**
 64. **Figure 56**
 65. **Figure 57**
 66. **Figure 58**
 67. **Figure 59**
 68. **Figure 60**
 69. **Figure 61**
 70. **Figure 62**
 71. **Figure 63**
 72. **Figure 64**
 73. **Figure 65**
 74. **Figure 66**
 75. **Figure 67**
 76. **Figure 68**
 77. **Figure 69**
 78. **Figure 70**
 79. **Figure 71**
 80. **Figure 72**
 81. **Figure 73**
 82. **Figure 74**
 83. **Figure 75**
 84. **Figure 76**
 85. **Figure 77**
 86. **Figure 78**
 87. **Figure 79**
 88. **Figure 80**
 89. **Figure 81**
 90. **Figure 82**
 91. **Figure 83**
 92. **Figure 84**
 93. **Figure 85**
 94. **Figure 86**
 95. **Figure 87**
 96. **Figure 88**
 97. **Figure 89**
 98. **Figure 90**
 99. **Figure 91**
 100. **Figure 92**
 101. **Figure 93**
 102. **Figure 94**
 103. **Figure 95**
 104. **Figure 96**
 105. **Figure 97**
 106. **Figure 98**
 107. **Figure 99**
 108. **Figure 100**
 109. **Figure 101**
 110. **Figure 102**
 111. **Figure 103**
 112. **Figure 104**
 113. **Figure 105**
 114. **Figure 106**
 115. **Figure 107**
 116. **Figure 108**
 117. **Figure 109**
 118. **Figure 110**
 119. **Figure 111**
 120. **Figure 112**
 121. **Figure 113**
 122. **Figure 114**
 123. **Figure 115**
 124. **Figure 116**
 125. **Figure 117**
 126. **Figure 118**
 127. **Figure 119**
 128. **Figure 120**
 129. **Figure 121**
 130. **Figure 122**
 131. **Figure 123**
 132. **Figure 124**
 133. **Figure 125**
 134. **Figure 126**
 135. **Figure 127**
 136. **Figure 128**
 137. **Figure 129**
 138. **Figure 130**
 139. **Figure 131**
 140. **Figure 132**
 141. **Figure 133**
 142. **Figure 134**
 143. **Figure 135**
 144. **Figure 136**
 145. **Figure 137**
 146. **Figure 138**
 147. **Figure 139**
 148. **Figure 140**
 149. **Figure 141**
 150. **Figure 142**
 151. **Figure 143**
 152. **Figure 144**
 153. **Figure 145**
 154. **Figure 146**
 155. **Figure 147**
 156. **Figure 148**
 157. **Figure 149**
 158. **Figure 150**
 159. **Figure 151**
 160. **Figure 152**
 161. **Figure 153**
 162. **Figure 154**
 163. **Figure 155**
 164. **Figure 156**
 165. **Figure 157**
 166. **Figure 158**
 167. **Figure 159**
 168. **Figure 160**
 169. **Figure 161**
 170. **Figure 162**
 171. **Figure 163**
 172. **Figure 164**
 173. **Figure 165**
 174. **Figure 166**
 175. **Figure 167**
 176. **Figure 168**
 177. **Figure 169**
 178. **Figure 170**
 179. **Figure 171**
 180. **Figure 172**
 181. **Figure 173**
 182. **Figure 174**
 183. **Figure 175**
 184. **Figure 176**
 185. **Figure 177**
 186. **Figure 178**
 187. **Figure 179**
 188. **Figure 180**
 189. **Figure 181**
 190. **Figure 182**
 191. **Figure 183**
 192. **Figure 184**
 193. **Figure 185**
 194. **Figure 186**
 195. **Figure 187**
 196. **Figure 188**
 197. **Figure 189**
 198. **Figure 190**
 199. **Figure 191**
 200. **Figure 192**
 201. **Figure 193**
 202. **Figure 194**
 203. **Figure 195**
 204. **Figure 196**
 205. **Figure 197**
 206. **Figure 198**
 207. **Figure 199**
 208. **Figure 200**
 209. **Figure 201**
 210. **Figure 202**
 211. **Figure 203**
 212. **Figure 204**
 213. **Figure 205**
 214. **Figure 206**
 215. **Figure 207**
 216. **Figure 208**
 217. **Figure 209**

☐ Oui ☐ Non

Combien d'activités différentes

☐ 1 ☐ 4
☐ 2 ☐ 5
☐ 3 ☐ > 5

Combien de fois par semaine (en tout) :

☐ 1 ☐ 5
☐ 2 ☐ 6
☐ 3 ☐ 7
☐ 4 ☐ > 7

Combien d'heures par semaine (en tout)

☐ < 1 ☐ 4 à < 5 ☐ 8 ou plus
☐ 1 à < 2 ☐ 5 à < 6
☐ 2 à < 3 ☐ 6 à < 7
☐ 3 à < 4 ☐ 7 à < 8

**Compléter les données suivantes pour
chaque activité pratiquée régulièrement**

N°	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10 ⁴	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Millier	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Centaine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dizaine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Unité	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Activité 1

fois/semaine

- ☐ 1 ☐ 4 ☐ 7
☐ 2 ☐ 5
☐ 3 ☐ 6

heures/semaine

- ☐ < 1 ☐ 4 à < 5 ☐ 8 à < 9
☐ 1 à < 2 ☐ 5 à < 6 ☐ 9 à < 10
☐ 2 à < 3 ☐ 6 à < 7 ☐ > = 10
☐ 3 à < 4 ☐ 7 à < 8

mois/an

- ☐ 1 ☐ 5 ☐ 9
☐ 2 ☐ 6 ☐ 10
☐ 3 ☐ 7 ☐ 11
☐ 4 ☐ 8 ☐ 12

Activité 2

fois/semaine

- ☐ 1 ☐ 4 ☐ 7
☐ 2 ☐ 5
☐ 3 ☐ 6

heures/semaine

- ☐ < 1 ☐ 4 à < 5 ☐ 8 à < 9
☐ 1 à < 2 ☐ 5 à < 6 ☐ 9 à < 10
☐ 2 à < 3 ☐ 6 à < 7 ☐ > = 10
☐ 3 à < 4 ☐ 7 à < 8

mois par an

- ☐ 1 ☐ 5 ☐ 9
☐ 2 ☐ 6 ☐ 10
☐ 3 ☐ 7 ☐ 11
☐ 4 ☐ 8 ☐ 12

Activité 3

fois par semaine

- ☐ 1 ☐ 4 ☐ 7
☐ 2 ☐ 5
☐ 3 ☐ 6

heures par semaine

- ☐ < 1 ☐ 4 à < 5 ☐ 8 à < 9
☐ 1 à < 2 ☐ 5 à < 6 ☐ 9 à < 10
☐ 2 à < 3 ☐ 6 à < 7 ☐ > = 10
☐ 3 à < 4 ☐ 7 à < 8

mois par an

- ☐ 1 ☐ 5 ☐ 9
☐ 2 ☐ 6 ☐ 10
☐ 3 ☐ 7 ☐ 11
☐ 4 ☐ 8 ☐ 12

Activité 4

fois par semaine

- ☐ 1 ☐ 4 ☐ 7
☐ 2 ☐ 5
☐ 3 ☐ 6

heures par semaine

- ☐ < 1 ☐ 4 à < 5 ☐ 8 à < 9
☐ 1 à < 2 ☐ 5 à < 6 ☐ 9 à < 10
☐ 2 à < 3 ☐ 6 à < 7 ☐ > = 10
☐ 3 à < 4 ☐ 7 à < 8

mois par an

- ☐ 1 ☐ 5 ☐ 9
☐ 2 ☐ 6 ☐ 10
☐ 3 ☐ 7 ☐ 11
☐ 4 ☐ 8 ☐ 12

Activité 5

fois par semaine

- ☐ 1 ☐ 4 ☐ 7
☐ 2 ☐ 5
☐ 3 ☐ 6

heures par semaine

- ☐ < 1 ☐ 4 à < 5 ☐ 8 à < 9
☐ 1 à < 2 ☐ 5 à < 6 ☐ 9 à < 10
☐ 2 à < 3 ☐ 6 à < 7 ☐ > = 10
☐ 3 à < 4 ☐ 7 à < 8

mois par an

- ☐ 1 ☐ 5 ☐ 9
☐ 2 ☐ 6 ☐ 10
☐ 3 ☐ 7 ☐ 11
☐ 4 ☐ 8 ☐ 12

Habitudes Nutritionnelles

Habituellement manges-tu ou bois-tu quelque chose au petit déjeuner ?

- ☐ Oui ☐ Non ☐ Parfois

NUMERO DE DOSSIER

--	--	--	--	--

Depuis le début de l'année scolaire, pendant une semaine de classe habituelle, combien passes-tu d'heures chaque jour à faire les activités suivantes :

[illegible]

PARTIE VII

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] Type 2 diabetes in children and adolescents. american diabetes association. *Diabetes Care*, 23(3) :381–9, 2000.
- [2] D. J. Aaron, A. M. Kriska, S. R. Dearwater, J. A. Cauley, K. F. Metz, and R. E. LaPorte. Reproducibility and validity of an epidemiologic questionnaire to assess past year physical activity in adolescents. *Am J Epidemiol*, 142(2) :191–201, 1995.
- [3] I. Aboderin, A. Kalache, Y Ben-Shlomo, J.W. Lynch, C.S. Yajnik, D. Kuh, and D. Yach. Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes : key issues and implications for policy and research. *Geneva, World Health Organisation*, 2001.
- [4] C. Agostoni, E. Riva, R. Bellu, S.S. Vincenzo, B.M. Grazia, and M. Giovanni. Relationships between the fatty acid status and insulinemic indexes in obese children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 51 :317–21, 1994.
- [5] G. Ailhaud and P. Guesnet. Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity : a short review and an opinion. *Obes Rev*, 5(1) :21–6, 2004.
- [6] B. E. Ainsworth, W. L. Haskell, A. S. Leon, Jr. Jacobs, D. R., H. J. Montoye, J. F. Sallis, and Jr. Paffenbarger, R. S. Compendium of physical activities : classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*, 25(1) :71–80, 1993. 0195-9131 Journal Article.
- [7] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Berger, and R.J. Cohen. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213 :220–222, 1981.

- [8] L. B. Andersen, N. Wedderkopp, H. S. Hansen, A. R. Cooper, and K. Froberg. Biological cardiovascular risk factors cluster in danish children and adolescents : the european youth heart study. *Prev Med*, 37(4) :363–7, 2003.
- [9] P. J. Anderson, J. A. Critchley, J. C. Chan, C. S. Cockram, Z. S. Lee, G. N. Thomas, and B. Tomlinson. Factor analysis of the metabolic syndrome : obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(12) :1782–8, 2001.
- [10] J. M. Argiles, J. Lopez-Soriano, V. Almendro, S. Busquets, and F. J. Lopez-Soriano. Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue : a link with obesity ? *Med Res Rev*, 25(1) :49–65, 2005. 0198-6325 Journal Article Review.
- [11] Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, M. Kumada, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, I. Shimomura, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Funahashi, and Y. Matsuzawa. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-bb-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 105(24) :2893–8, 2002.
- [12] N. armstrong. Physical activity and blood lipids in adolescents. in : Jf sallis. physical activity guidelines for adolescents. *Pediat Exerc Sci*, 6 :381–405, 1994.
- [13] K. Asayama, H. Hayashibe, K. Dobashi, N. Uchida, T. Nakane, K. Kodera, A. Shirahata, and M. Taniyama. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res*, 11(9) :1072–9, 2003. 1071-7323 Journal Article.
- [14] C. Asensio, P. Muzzin, and F. Rohner-Jeanrenaud. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(Suppl4) :S45–52, 2004.
- [15] J. Auwerx. Ppargamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*, 42(9) :1033–49, 1999.
- [16] F. Bacha, R. Saad, N. Gungor, and S. A. Arslanian. Adiponectin in youth : relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care*, 27(2) :547–52, 2004. 0149-5992 Journal Article.
- [17] B. Balkau and M. A. Charles. Comment on the provisional report from the who consultation. european group for the study of insulin resistance (egir). *Diabet Med*, 16(5) :442–3, 1999.

- [18] B. Balkau, M. A. Charles, T. Drivsholm, K. Borch-Johnsen, N. Wareham, J. S. Yudkin, R. Morris, I. Zavaroni, R. van Dam, E. Feskins, R. Gabriel, M. Diet, P. Nilsson, and B. Hedblad. Frequency of the who metabolic syndrome in european cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*, 28(5) :364–76, 2002.
- [19] W. Bao, S. R. Srinivasan, W. A. Wattigney, and G. S. Berenson. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome x from childhood to young adulthood. the bogalusa heart study. *Arch Intern Med*, 154(16) :1842–7, 1994.
- [20] R. Baratta, S. Amato, C. Degano, M. G. Farina, G. Patane, R. Vigneri, and L. Frittitta. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass : evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6) :2665–71, 2004. 0021-972x Clinical Trial Journal Article.
- [21] L. M. Barnett, E. van Beurden, A. Zask, L. O. Brooks, and U. C. Dietrich. How active are rural children in australian physical education ? *J Sci Med Sport*, 5(3) :253–65, 2002.
- [22] A. Basdevant. Origine des obésités. In Médecine-Sciences. Flammarion, editor, *Médecine de l'obésité*. 2004.
- [23] J. P. Bastard, C. Lagathu, M. Maachi, M. Kim, C. Vigouroux, M. Caron, H. Vidal, and J. Capeau. Adipose tissue cytokines and insulin resistance. In *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*, pages 29–37. 2004.
- [24] G. S. Berenson, S. R. Srinivasan, W. Bao, 3rd Newman, W. P., R. E. Tracy, and W. A. Wattigney. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. the bogalusa heart study. *N Engl J Med*, 338(23) :1650–6, 1998.
- [25] G. S. Berenson, S. R. Srinivasan, and T. A. Nicklas. Atherosclerosis : a nutritional disease of childhood. *Am J Cardiol*, 82(10B) :22T–29T, 1998.
- [26] E. Bergstrom, O. Hernell, L. A. Persson, and B. Vessby. Insulin resistance syndrome in adolescents. *Metabolism*, 45(7) :908–14, 1996.
- [27] S. Biddle, J.F. Sallis, and N.A. Cavill. Young and active ? young people and health enhancing physical activity. evidence and implication. *London. Health Education Authority*, 1998.

- [28] S. Blair, D. Clark, K. Cureton, and K. Powell. Exercise and fitness in childhood : implications for a lifetime for health. in: c gisolfi, d lamb. *Perspective in exercise and sports Medicine : youth exercise and sport*, pages 401–430, 1989.
- [29] J. E. Blundell and N. A. King. Physical activity and regulation of food intake : current evidence. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 Suppl) :S573–83, 1999. 0195-9131 Journal Article Meta-Analysis.
- [30] F. Bonnet and M. Laville. Le syndrome métabolique : une entité à haut risque métabolique et cardiovasculaire. *Cah Nutr Diét*, 39(4) :285–289, 2004.
- [31] F. W. Booth, M. V. Chakravarthy, S. E. Gordon, and E. E. Spangenburg. Waging war on physical inactivity : using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*, 93(1) :3–30, 2002.
- [32] F. W. Booth, S. E. Gordon, C. J. Carlson, and M. T. Hamilton. Waging war on modern chronic diseases primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol*, 88(2) :774–87, 2000.
- [33] O. Bosello and M. Zamboni. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*, 1(1) :47–56, 2000.
- [34] S. Brage, N. Wedderkopp, U. Ekelund, P. W. Franks, N. J. Wareham, L. B. Andersen, and K. Froberg. Objectively measured physical activity correlates with indices of insulin resistance in danish children. the european youth heart study (eyhs). *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(11) :1503–8, 2004.
- [35] G. A. Bray, S. Paeratakul, and B. M. Popkin. Dietary fat and obesity : a review of animal, clinical and epidemiological studies. *Physiol Behav*, 83(4) :549–55, 2004.
- [36] G. A. Bray and B. M. Popkin. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr*, 68(6) :1157–73, 1998.
- [37] L. M. Browning. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related disease. *Proc Nutr Soc*, 62(2) :447–53, 2003.
- [38] M. Buchheit, C. Simon, A. U. Viola, S. Doutreleau, F. Piquard, and G. Brandenberger. Heart rate variability in sportive elderly : relationship with daily physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 36(4) :601–5, 2004.
- [39] J. C. Bunt, A. D. Salbe, I. T. Harper, R. L. Hanson, and P. A. Tataranni. Weight, adiposity, and physical activity as determinants of an insulin sensitivity index in pima indian children. *Diabetes Care*, 26(9) :2524–30, 2003.

- [40] P. C. Calder. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc*, 61(3) :345–58, 2002.
- [41] P. C. Calder. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation : from molecular biology to the clinic. *Lipids*, 38(4) :343–52, 2003.
- [42] P. C. Calder. n-3 fatty acids and cardiovascular disease : evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)*, 107(1) :1–11, 2004.
- [43] L. Cale and L. Almond. Physical activity levels of young children : a review of the evidence. *Health Educ J*, 51 :94–99, 1992.
- [44] A. J. Cameron, J. E. Shaw, and P. Z. Zimmet. The metabolic syndrome : prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2) :351–75, table of contents, 2004.
- [45] S. Caprio, W. V. Tamborlane, D. Silver, C. Robinson, R. Leibel, S. McCarthy, A. Grozman, A. Belous, D. Maggs, and R. S. Sherwin. Hyperleptinemia : an early sign of juvenile obesity. relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol*, 271(3 Pt 1) :E626–30, 1996. 0002-9513 Journal Article.
- [46] M.V. Chakravarthy and F.W. Booth. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes : connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol*, 96 :3–10, 2004.
- [47] J. C. Chan, J. C. Cheung, C. D. Stehouwer, J. J. Emeis, P. C. Tong, G. T. Ko, and J. S. Yudkin. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the metabolic syndrome—an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(7) :994–1008, 2002.
- [48] N. F. Chu, J. B. Chang, and S. M. Shieh. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children. *Obes Res*, 11(4) :532–40, 2003. 1071-7323 Journal Article.
- [49] 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) :1240–3, 2000.
- [50] T. J. Cole, J. V. Freeman, and M. A. Preece. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med*, 17(4) :407–29, 1998.

- [51] T. P. Combs, A. H. Berg, S. Obici, P. E. Scherer, and L. Rossetti. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein acrp30. *J Clin Invest*, 108(12) :1875–81, 2001.
- [52] D. G. Cook, M. A. Mendall, P. H. Whincup, I. M. Carey, L. Ballam, J. E. Morris, G. J. Miller, and D. P. Strachan. C-reactive protein concentration in children : relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 149(1) :139–50, 2000.
- [53] 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) :821–7, 2003.
- [54] K. A. Coon and K. L. Tucker. Television and children’s consumption patterns. a review of the literature. *Minerva Pediatr*, 54(5) :423–36, 2002.
- [55] C. Couet, J. Delarue, P. Ritz, J. M. Antoine, and F. Lamisse. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(8) :637–43, 1997. 0307-0565 Clinical Trial Controlled Clinical Trial Journal Article.
- [56] J. A. Cruz. Dietary habits and nutritional status in adolescents over europe–southern europe. *Eur J Clin Nutr*, 54 Suppl 1 :S29–35, 2000.
- [57] M. L. Cruz and M. I. Goran. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*, 4(1) :53–62, 2004.
- [58] M. L. Cruz, M. J. Weigensberg, T. T. Huang, G. Ball, G. Q. Shaibi, and M. I. Goran. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(1) :108–13, 2004.
- [59] G. Csabi, K. Torok, S. Jeges, and D. Molnar. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*, 159(1-2) :91–4, 2000.
- [60] U. N. Das. Is obesity an inflammatory condition ? *Nutrition*, 17(11-12) :953–66, 2001.
- [61] U. N. Das. Obesity, metabolic syndrome x, and inflammation. *Nutrition*, 18(5) :430–2, 2002.
- [62] U. N. Das. Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition*, 20(3) :323–6, 2004.

- [63] K.K. Davison and L.L. Birch. Childhood overweight : a contextual model and recommendations for future research. *Obes Rev*, 2(3) :159–171, 2001.
- [64] T. Decsi, G. Csabi, K. Torok, E. Erhardt, H. Minda, I. Burus, S. Molnar, and D. Molnar. Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. *Lipids*, 35(11) :1179–84, 2000.
- [65] T. Decsi and D. Molnar. Insulin resistance syndrome in children : pathophysiology and potential management strategies. *Paediatr Drugs*, 5(5) :291–9, 2003.
- [66] T. Decsi, D. Molnar, and B. Koletzko. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children. *Lipids*, 31(3) :305–11, 1996.
- [67] M. Deheeger, F. Bellisle, and M. F. Rolland-Cachera. The french longitudinal study of growth and nutrition : data in adolescent males and females. *J Hum Nutr Diet*, 15(6) :429–38, 2002.
- [68] M. Deheeger, M. F. Rolland-Cachera, and A. M. Fontvieille. Physical activity and body composition in 10 year old french children : linkages with nutritional intake ? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(5) :372–9, 1997.
- [69] M. Deheeger, M. F. Rolland-Cachera, M.D. Labadie, and C. Rossignol. Etude longitudinale de la croissance et de l'alimentation d'enfants examinés de l'âge de 10 mois à 8 ans. *Cahiers Nutr Diét*, 1 :16–23, 1994.
- [70] J. Delarue, C. LeFoll, C. Corporeau, and D. Lucas. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids : a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity ? *Reprod Nutr Dev*, 44(3) :289–99, 2004.
- [71] S. Devaraj, R. S. Rosenson, and I. Jialal. Metabolic syndrome : an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2) :431–53, table of contents, 2004.
- [72] Jr. Dietz, W. H. and S. L. Gortmaker. Do we fatten our children at the television set ? obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics*, 75(5) :807–12, 1985.
- [73] J. J. Diez and P. Iglesias. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, 148(3) :293–300, 2003.
- [74] R. P. Donahue, J. A. Bean, R. D. Donahue, R. B. Goldberg, and R. J. Prineas. Does insulin resistance unite the separate components of the insulin

- resistance syndrome? evidence from the miami community health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17(11) :2413–7, 1997.
- [75] R. P. Donahue, T. J. Orchard, D. J. Becker, L. H. Kuller, and A. L. Drash. Physical activity, insulin sensitivity, and the lipoprotein profile in young adults : the beaver county study. *Am J Epidemiol*, 127(1) :95–103, 1988.
- [76] E. Doucet, N. Almeras, M. D. White, J. P. Despres, C. Bouchard, and A. Tremblay. Dietary fat composition and human adiposity. *Eur J Clin Nutr*, 52(1) :2–6, 1998. 0954-3007 Journal Article.
- [77] M. Dowda, B. E. Ainsworth, C. L. Addy, R. Saunders, and W. Riner. Environmental influences, physical activity, and weight status in 8- to 16-year-olds. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 155(6) :711–7., 2001. eng Journal Article.
- [78] A. Drewnowski and N. Darmon. Food choices and diet costs : an economic analysis. *J Nutr*, 135(4) :900–4, 2005. 0022-3166 Journal Article.
- [79] J. V. Durnin, M. E. Lonergan, J. Good, and A. Ewan. A cross-sectional nutritional and anthropometric study, with an interval of 7 years, on 611 young adolescent schoolchildren. *Br J Nutr*, 32(1) :169–79, 1974.
- [80] S. B. Eaton, B. I. Strassman, R. M. Nesse, J. V. Neel, P. W. Ewald, G. C. Williams, A. B. Weder, 3rd Eaton, S. B., S. Lindeberg, M. J. Konner, I. Myrterud, and L. Cordain. Evolutionary health promotion. *Prev Med*, 34(2) :109–18, 2002.
- [81] U. Ekelund, M. Sjostrom, A. Yngve, and A. Nilsson. Total daily energy expenditure and pattern of physical activity measured by minute-by-minute heart rate monitoring in 14-15 year old swedish adolescents. *Eur J Clin Nutr*, 54(3) :195–202, 2000.
- [82] Evaluation Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 285(19) :2486–97, 2001.
- [83] A. Falorni, V. Bini, D. Molinari, F. Papi, F. Celi, G. Di Stefano, M. G. Berio, M. L. Bacosi, and G. Contessa. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents : relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(10) :881–90, 1997. 0307-0565 Journal Article.

- [84] M. Faraj, H. L. Lu, and K. Cianflone. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem Cell Biol*, 82(1) :170–90, 2004.
- [85] A. Festa, Jr. D’Agostino, R., G. Howard, L. Mykkanen, R. P. Tracy, and S. M. Haffner. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome : the insulin resistance atherosclerosis study (iras). *Circulation*, 102(1) :42–7, 2000.
- [86] J. P. Flatt. Carbohydrate-fat interactions and obesity examined by a two-compartment computer model. *Obes Res*, 12(12) :2013–22, 2004. 1071-7323 Journal Article.
- [87] K. M. Flegal, C. L. Ogden, R. Wei, R. L. Kuczmarski, and C. L. Johnson. Prevalence of overweight in us children : comparison of us growth charts from the centers for disease control and prevention with other reference values for body mass index. *Am J Clin Nutr*, 73(6) :1086–93, 2001.
- [88] E. S. Ford. The metabolic syndrome and c-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count : findings from the third national health and nutrition examination survey. *Atherosclerosis*, 168(2) :351–8, 2003.
- [89] E. S. Ford, W. H. Giles, and W. H. Dietz. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults : findings from the third national health and nutrition examination survey. *Jama*, 287(3) :356–9, 2002.
- [90] G. A. Francis, E. Fayard, F. Picard, and J. Auwerx. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol*, 65 :261–311, 2003.
- [91] S. A. French, R. W. Jeffery, J. L. Forster, P. G. McGovern, S. H. Kelder, and J. E. Baxter. Predictors of weight change over two years among a population of working adults : the healthy worker project. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18(3) :145–54, 1994. 0307-0565 Journal Article.
- [92] M. Frohlich, A. Imhof, G. Berg, W. L. Hutchinson, M. B. Pepys, H. Boeing, R. Muche, H. Brenner, and W. Koenig. Association between c-reactive protein and features of the metabolic syndrome : a population-based study. *Diabetes Care*, 23(12) :1835–9, 2000.
- [93] T.T. Fung, E. B. Rimm, D. Spiegelman, N. Rifai, G.H. Toffler, W. C. Willett, and F. B. Hu. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr*, 73(1) :61–7, 2001.
- [94] M. I. Goran, R. N. Bergman, Q. Avila, M. Watkins, G. D. Ball, G. Q. Shaibi, M. J. Weigensberg, and M. L. Cruz. Impaired glucose tolerance and reduced

- beta-cell function in overweight latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(1) :207–12, 2004.
- [95] M. I. Goran, K. D. Reynolds, and C. H. Lindquist. Role of physical activity in the prevention of obesity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 Suppl 3 :S18–33, 1999.
- [96] S. M. Grundy. Metabolic syndrome : part ii. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(3) :xi–xiii, 2004.
- [97] F. Guebre, R. Rhabasat-Lohret, H. Vidal, and M. Laville. Effet d’une alimentation riche en acides gras n-3 sur l’oxydation des substrats et la sensibilité à l’insuline. *AFERO, Nice. Résumé.*, 2002.
- [98] P. Guilbert, C. Delamaire, K. Oddoux, C. Léon, A. Gautier, P. Arwidson, F. Baudier, G. Le Bihan, C. Michaud, C. Duchène, and H. Perrin. Baromètre santé nutrition 2002 : premiers résultats. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l’institut de veille sanitaire*, pages 18–19, 2003.
- [99] D. J. Gunnell, S. J. Frankel, K. Nanchahal, T. J. Peters, and G. Davey Smith. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality : a 57-y follow-up study based on the boyd orr cohort. *Am J Clin Nutr*, 67(6) :1111–8, 1998.
- [100] S. S. Guo and W. C. Chumlea. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr*, 70(1) :145S–8S, 1999.
- [101] J.J. Haddad and H.L. Harb. Cytokines and the regulation of hypoxia-inducible factor (hif)alpha. *Int Immunopharmacol*, 5(3) :461–83, 2005.
- [102] R. L. Hanson, G. Imperatore, P. H. Bennett, and W. C. Knowler. Components of the ”metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(10) :3120–7, 2002.
- [103] A. E. Hardman. Physical activity, obesity and blood lipids. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 Suppl 3 :S64–71, 1999.
- [104] S. P. Helmrigh, D. R. Ragland, R. W. Leung, and Jr. Paffenbarger, R. S. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 325(3) :147–52, 1991.
- [105] J. O. Hill, E. L. Melanson, and H. T. Wyatt. Dietary fat intake and regulation of energy balance : implications for obesity. *J Nutr*, 130(2S Suppl) :284S–288S, 2000.

-
- [106] M. Hillman, J. Adams, and J. Whitelegg. One false move. *Institute for Policy Studies, London*, 1990.
- [107] D. Hoglund, G. Samuelson, and A. Mark. Food habits in swedish adolescents in relation to socioeconomic conditions. *Eur J Clin Nutr*, 52(11) :784–9, 1998.
- [108] E.H. Hon and S.T. Lee. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death : further observations. *Am J Obstet Gynecol*, 87 :814–826, 1965.
- [109] G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, and B. M. Spiegelman. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091) :87–91, 1993.
- [110] <http://www.healthypeople.gov>.
- [111] <http://www.iotf.org/media/IOTFmay28.pdf>.
- [112] G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto, B. Balkau, K. Borch-Johnsen, and K. Pyorala. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic european men and women. *Arch Intern Med*, 164(10) :1066–76, 2004.
- [113] K. C. Huang, R. C. Lin, N. Kormas, L. T. Lee, C. Y. Chen, T. P. Gill, and I. D. Caterson. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(4) :470–5, 2004.
- [114] A. Imhof and W. Koenig. Exercise and thrombosis. *Cardiol Clin*, 19(3) :389–400, 2001.
- [115] J. Karhausen, V.H. Haase, and S.P. Colgan. Inflammatory hypoxia : role of hypoxia-inducible factor. *Cell Cycle*, 4(2), 2005.
- [116] P. T. Katzmarzyk, R. M. Malina, T. M. Song, and C. Bouchard. Television viewing, physical activity, and health-related fitness of youth in the quebec family study. *J Adolesc Health*, 23(5) :318–25, 1998.
- [117] E. E. Kershaw and J. S. Flier. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6) :2548–56, 2004.
- [118] N. A. King, A. Tremblay, and J. E. Blundell. Effects of exercise on appetite control : implications for energy balance. *Med Sci Sports Exerc*, 29(8) :1076–89, 1997. 0195-9131 Journal Article Review Review, Tutorial.

- [119] H. A. Koistinen, J. P. Bastard, E. Dusserre, P. Ebeling, N. Zegari, F. Andreelli, C. Jardel, M. Donner, L. Meyer, P. Moulin, B. Hainque, J. P. Riou, M. Laville, V. A. Koivisto, and H. Vidal. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*, 30(4) :302–10, 2000.
- [120] K. Kromeyer-Hauschild, K. Zellner, U. Jaeger, and H. Hoyer. Prevalence of overweight and obesity among school children in jena (germany). *Int J of Ob*, 23 :1143–1150, 1999.
- [121] C. Y. Ku, B. A. Gower, G. R. Hunter, and M. I. Goran. Racial differences in insulin secretion and sensitivity in prepubertal children : role of physical fitness and physical activity. *Obes Res*, 8(7) :506–15, 2000.
- [122] D. E. Laaksonen, H. M. Lakka, L. K. Niskanen, G. A. Kaplan, J. T. Salonen, and T. A. Lakka. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus : application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 156(11) :1070–7, 2002.
- [123] D. E. Laaksonen, T. A. Lakka, H. M. Lakka, K. Nyyssonen, T. Rissanen, L. K. Niskanen, and J. T. Salonen. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med*, 19(6) :456–64, 2002.
- [124] T. M. Larsen, S. Toubro, and A. Astrup. Efficacy and safety of dietary supplements containing cla for the treatment of obesity : evidence from animal and human studies. *J Lipid Res*, 44(12) :2234–41, 2003.
- [125] M. Laville, V. Rigalleau, J. P. Riou, and M. Beylot. Respective role of plasma nonesterified fatty acid oxidation and total lipid oxidation in lipid-induced insulin resistance. *Metabolism*, 44(5) :639–44, 1995.
- [126] I. Lissau, M. D. Overpeck, W. J. Ruan, P. Due, B. E. Holstein, and M. L. Hediger. Body mass index and overweight in adolescents in 13 european countries, israel, and the united states. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158(1) :27–33, 2004.
- [127] L. Lissner and B. L. Heitmann. Dietary fat and obesity : evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr*, 49(2) :79–90, 1995.

- [128] B. Livingstone. Epidemiology of childhood obesity in europe. *Eur J Pediatr*, 159 Suppl 1 :S14–34, 2000.
- [129] M. B. Livingstone, W. A. Coward, A. M. Prentice, P. S. Davies, J. J. Strain, P. G. McKenna, C. A. Mahoney, J. A. White, C. M. Stewart, and M. J. Kerr. Daily energy expenditure in free-living children : comparison of heart-rate monitoring with the doubly labeled water ($2\text{H}_2^{18}\text{O}$) method. *Am J Clin Nutr*, 56(2) :343–52, 1992.
- [130] S. Loffreda, S. Q. Yang, H. Z. Lin, C. L. Karp, M. L. Brengman, D. J. Wang, A. S. Klein, G. B. Bulkley, C. Bao, P. W. Noble, M. D. Lane, and A. M. Diehl. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J*, 12(1) :57–65, 1998.
- [131] T.G. Lohman, A.F. Roche, and R. Martorell. Anthropometric standardization reference manual. human kinetics publishers (eds) : Champaign, il. 1988.
- [132] J. C. Lovejoy. The influence of dietary fat on insulin resistance. *Curr Diab Rep*, 2(5) :435–40, 2002.
- [133] J. Ma, A. R. Folsom, E. Shahar, and J. H. Eckfeldt. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. the atherosclerosis risk in communities (aric) study investigators. *Am J Clin Nutr*, 62(3) :564–71, 1995.
- [134] C. Maffeis, M. Zaffanello, and Y. Schutz. Relationship between physical inactivity and adiposity in prepubertal boys. *J Pediatr*, 131(2) :288–92, 1997.
- [135] G. Mamalakis, A. Kafatos, Y. Manios, T. Anagnostopoulou, and I. Apostolaki. Obesity indices in a cohort of primary school children in crete : a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(6) :765–71., 2000.
- [136] M. Manco, M. Calvani, and G. Mingrone. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab*, 6(6) :402–13, 2004. 1462-8902 Journal Article Review Review, Tutorial.
- [137] C. S. Mantzoros, S. Moschos, I. Avramopoulos, V. Kaklamani, A. Liolios, D. E. Doulgerakis, I. Griveas, N. Katsilambros, and J. S. Flier. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(10) :3408–13, 1997.

- [138] A. Marette. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5(4) :377–83, 2002.
- [139] P. Maruna, R. Gurlich, R. Frasko, and M. Haluzik. Serum leptin levels in septic men correlate well with c-reactive protein (crp) and tn α but not with bmi. *Physiol Res*, 50(6) :589–94, 2001.
- [140] H. D. McCarthy, K. V. Jarrett, and H. F. Crawley. The development of waist circumference percentiles in british children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr*, 55(10) :902–7, 2001.
- [141] R. G. McMurray, J. S. Harrell, S. Deng, C. B. Bradley, L. M. Cox, and S. I. Bangdiwala. The influence of physical activity, socioeconomic status, and ethnicity on the weight status of adolescents. *Obes Res*, 8(2) :130–9., 2000. eng Journal Article.
- [142] R. McPherson and P. H. Jones. The metabolic syndrome and type 2 diabetes : role of the adipocyte. *Curr Opin Lipidol*, 14(6) :549–53, 2003.
- [143] V. Mikkilä, L. Rasanen, O. T. Raitakari, P. Pietinen, and J. Viikari. Longitudinal changes in diet from childhood into adulthood with respect to risk of cardiovascular diseases : The cardiovascular risk in young finns study. *Eur J Clin Nutr*, 58(7) :1038–45, 2004.
- [144] R. A. Milligan, C. Thompson, R. Vandongen, L. J. Beilin, and V. Burke. Clustering of cardiovascular risk factors in australian adolescents : association with dietary excesses and deficiencies. *J Cardiovasc Risk*, 2(6) :515–23, 1995. 1350-6277 Journal Article Review Review, Tutorial.
- [145] Paris Ministère de l’Emploi et de la Solidarité, Direction Générale de la Santé. Programme national nutrition-santé (pnns) 2001-2005. 2001.
- [146] V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh, D. R. Katz, J. M. Miles, J. S. Yudkin, S. Klein, and S. W. Coppack. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12) :4196–200, 1997.
- [147] T. Moilanen, L. Rasanen, J. Viikari, H. K. Akerblom, and T. Nikkari. Correlation of serum fatty acid composition with dietary intake data in children and young adults. *Ann Med*, 24(1) :67–70, 1992.

- [148] D. Molnar and B. Livingstone. Physical activity in relation to overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 159 Suppl 1 :S45–55, 2000.
- [149] R. Monge and O. Beita. Prevalence of coronary heart disease risk factors in costa rican adolescents. *J Adolesc Health*, 27(3) :210–7, 2000. 1054-139x Journal Article.
- [150] J. P. Montani, V. Antic, Z. Yang, and A. Dulloo. Pathways from obesity to hypertension : from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 Suppl 2 :S28–38, 2002.
- [151] J. P. Montani, J.F. Carroll, T.M. Dwyer, V. Antic, Z. Yang, and A.G. Dulloo. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(Suppl4) :S58–65, 2004.
- [152] Y. S. Moon, D. H. Kim, and D. K. Song. Serum tumor necrosis factor- α levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*, 53(7) :863–7, 2004. 0026-0495 Journal Article.
- [153] L. L. Moore, D. Gao, M. L. Bradlee, L. A. Cupples, A. Sundarajan-Ramamurti, M. H. Proctor, M. Y. Hood, M. R. Singer, and R. C. Ellison. Does early physical activity predict body fat change throughout childhood? *Prev Med*, 37(1) :10–7, 2003.
- [154] L. A. Moreno, G. Bueno, J.M. Garagorri, and M. Bueno. Eating patterns and childhood obesity. in : Caroli m.a., chandra r.k., frelut m.l. *Childhood obesity, from basic sciences to public health*. Giuseppe de nicola editore., pages 121–132, 2004.
- [155] L. A. Moreno, I. Pineda, G. Rodriguez, J. Fleta, A. Giner, M.G. Juste, A. Sarria, and M. Bueno. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res*, 34(7) :394–9, 2002.
- [156] L. A. Moreno, I. Pineda, G. Rodriguez, J. Fleta, A. Sarria, and M. Bueno. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr*, 91(12) :1307–12, 2002.
- [157] L. A. Moreno, A. Sarria, and B. M. Popkin. The nutrition transition in spain : a european mediterranean country. *Eur J Clin Nutr*, 56(10) :992–1003, 2002.
- [158] M.M. Morris and J.R. Udry. Validation of a self-administred instrument to assess stage of adolescent development. *J Youth Adol*, 9 :271–280, 1980.

- [159] K. A. Munoz, S. M. Krebs-Smith, R. Ballard-Barbash, and L. E. Cleveland. Food intakes of us children and adolescents compared with recommendations. *Pediatrics*, 100(3 Pt 1) :323–9, 1997.
- [160] P. R. Murgatroyd, G. R. Goldberg, F. E. Leahy, M. B. Gilsenan, and A. M. Prentice. Effects of inactivity and diet composition on human energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(12) :1269–75, 1999. 0307-0565 Journal Article.
- [161] N. Musi, T. Hayashi, N. Fujii, M. F. Hirshman, L. A. Witters, and L. J. Goodyear. Amp-activated protein kinase activity and glucose uptake in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280(5) :E677–84, 2001. 0193-1849 Journal Article.
- [162] P. R. Nader. Frequency and intensity of activity of third-grade children in physical education. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157(2) :185–90, 2003.
- [163] D. Nemet, P. Wang, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, S. Tanaka, L. Engelman, and D. M. Cooper. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res*, 53(1) :148–52, 2003.
- [164] T. A. Nicklas, T. Baranowski, K. W. Cullen, and G. Berenson. Eating patterns, dietary quality and obesity. *J Am Coll Nutr*, 20(6) :599–608, 2001.
- [165] T. A. Nicklas, A. Elkasabany, S. R. Srinivasan, and G. Berenson. Trends in nutrient intake of 10-year-old children over two decades (1973-1994) : the bogalusa heart study. *Am J Epidemiol*, 153(10) :969–77, 2001.
- [166] T. A. Nicklas, L. S. Webber, S. R. Srinivasan, and G. S. Berenson. Secular trends in dietary intakes and cardiovascular risk factors of 10-y-old children : the bogalusa heart study (1973-1988). *Am J Clin Nutr*, 57(6) :930–7, 1993.
- [167] U.S. Department of Health, GA. U.S. Department of Health Human Services. A report of the Surgeon General. Atlanta, Centres for Disease Control Human Services, National Centre for Chronic Disease Prevention Prevention, and Health Promotion. Atlanta, ga. u.s. *Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and Prevention, National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*, 1996.
- [168] J. M. Oppert. [why and how to evaluate physical activity?]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*, pages 47–59, 2004. 0075-4439 Journal Article Review Review, Tutorial.

- [169] J.M. Oppert. Sédentarité, inactivité physique et obésité. In Médecine-Sciences. Flammarion, editor, *Médecine de l'obésité*, pages 46–51. 2004.
- [170] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi, and Y. Matsuzawa. Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100(25) :2473–6, 1999.
- [171] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, M. Nishida, A. Matsuyama, Y. Okamoto, M. Ishigami, H. Kuriyama, K. Kishida, H. Nishizawa, K. Hotta, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, S. Yamashita, T. Funahashi, and Y. Matsuzawa. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class a scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 103(8) :1057–63, 2001.
- [172] S. Paeratakul, B. M. Popkin, G. Keyou, L. S. Adair, and J. Stevens. Changes in diet and physical activity affect the body mass index of chinese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(5) :424–31, 1998.
- [173] D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, C. Chrysoshoou, S. Kavouras, and C. Stefanadis. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease : the attica study. *Prev Med*, 40(4) :432–7, 2005.
- [174] R. R. Pate, P. S. Freedson, J. F. Sallis, W. C. Taylor, J. Sirard, S. G. Trost, and M. Dowda. Compliance with physical activity guidelines : prevalence in a population of children and youth. *Ann Epidemiol*, 12(5) :303–8, 2002.
- [175] R. R. Pate, M. Pratt, S. N. Blair, W. L. Haskell, C. A. Macera, C. Bouchard, D. Buchner, W. Ettinger, G. W. Heath, A. C. King, and et al. Physical activity and public health. a recommendation from the centers for disease control and prevention and the american college of sports medicine. *Jama*, 273(5) :402–7, 1995.
- [176] B. K. Pedersen, A. Steensberg, P. Keller, C. Keller, C. Fischer, N. Hiscock, G. van Hall, P. Plomgaard, and M. A. Febbraio. Muscle-derived interleukin-6 : lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch*, 446(1) :9–16, 2003. 0031-6768 Journal Article Review Review, Tutorial.
- [177] M. A. Pereira, S. J. FitzGerald, E. W. Gregg, M. L. Joswiak, W. J. Ryan, R. R. Suminski, A. C. Utter, and J. M. Zmuda. A collection of physical

- activity questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc*, 29(6 Suppl) :S1–205, 1997.
- [178] A. E. Perrin, J. Dallongeville, P. Ducimetiere, J. B. Ruidavets, J. L. Schlienger, D. Arveiler, and C. Simon. Interactions between traditional regional determinants and socio-economic status on dietary patterns in a sample of french men. *Br J Nutr*, 93(1) :109–14, 2005.
- [179] J. C. Pickup, M. B. Mattock, G. D. Chusney, and D. Burt. Niddm as a disease of the innate immune system : association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome x. *Diabetologia*, 40(11) :1286–92, 1997.
- [180] B. M. Popkin, S. Paeratakul, F. Zhai, and K. Ge. Dietary and environmental correlates of obesity in a population study in china. *Obes Res*, 3 Suppl 2 :135s–143s, 1995.
- [181] C. Power, J. K. Lake, and T. J. Cole. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(7) :507–26, 1997.
- [182] A. M. Prentice. Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate flux and food intake. *Am J Clin Nutr*, 67(3 Suppl) :535S–541S, 1998.
- [183] A. M. Prentice and S. A. Jebb. Fast foods, energy density and obesity : a possible mechanistic link. *Obes Rev*, 4(4) :187–94, 2003.
- [184] M. H. Proctor, L. L. Moore, D. Gao, L. A. Cupples, M. L. Bradlee, M. Y. Hood, and R. C. Ellison. Television viewing and change in body fat from preschool to early adolescence : The framingham children’s study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(7) :827–33, 2003. 0307-0565 Journal Article.
- [185] M. R. Puyau, A. L. Adolph, F. A. Vohra, and N. F. Butte. Validation and calibration of physical activity monitors in children. *Obes Res*, 10(3) :150–7, 2002. 1071-7323 Journal Article Validation Studies.
- [186] O. T. Raitakari, K. V. Porkka, J. S. Viikari, T. Ronnemaa, and H. K. Akerblom. Clustering of risk factors for coronary heart disease in children and adolescents. the cardiovascular risk in young finns study. *Acta Paediatr*, 83(9) :935–40, 1994.
- [187] G. Ramirez-Lopez, C. Gonzalez-Villalpando, J. Sanchez-Corona, J. Salmeron-Castro, M. Gonzalez-Ortiz, A. Celis-de la Rosa, and V. Valles-

- Sanchez. Weight, physical activity, and smoking as determinants of insulinemia in adolescents. *Arch Med Res*, 32(3) :208–13, 2001.
- [188] P.J. Randle, P.B. Garland, C.N. Hales, and E.A. Newsholme. The glucose fatty-acid cycle. its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 13(1) :785–9, 1963.
- [189] G. Reaven. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2) :283–303, 2004.
- [190] G. M. Reaven. Banting lecture 1988. role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12) :1595–607, 1988.
- [191] G. Riccardi, R. Giacco, and A. A. Rivellese. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*, 23(4) :447–56, 2004.
- [192] C. J. Riddoch, L. Bo Andersen, N. Wedderkopp, M. Harro, L. Klasson-Heggebo, L. B. Sardinha, A. R. Cooper, and U. Ekelund. Physical activity levels and patterns of 9- and 15-yr-old european children. *Med Sci Sports Exerc*, 36(1) :86–92, 2004.
- [193] C. J. Riddoch and C. A. Boreham. The health-related physical activity of children. *Sports Med*, 19(2) :86–102, 1995.
- [194] C. J. Riddoch, N. Murphy, A ; Nicholis, A. van Wersche, and G. Cran. The northern ireland health and fitness survey. *The Queen's University of Belfast, Belfast*, 1990.
- [195] P. M. Ridker. Clinical application of c-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107(3) :363–9, 2003.
- [196] M. Rios, E. Fluiters, L. F. Perez Mendez, E. G. Garcia-Mayor, and R. V. Garcia-Mayor. Prevalence of childhood overweight in northwestern spain : a comparative study of two periods with a ten year interval. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(10) :1095–8., 1999.
- [197] T. N. Robinson. Television viewing and childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*, 48(4) :1017–25, 2001.
- [198] M. F. Rolland-Cachera, K. Castetbon, N. Arnault, F. Bellisle, M. C. Romano, Y. Lehighue, M. L. Frelut, and S. Hercberg. Body mass index in 7-9-y-old french children : frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(12) :1610–6, 2002.

-
- [199] M. F. Rolland-Cachera, T. J. Cole, M. Sempe, J. Tichet, C. Rossignol, and A. Charraud. Body mass index variations : centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*, 45(1) :13–21, 1991.
- [200] B. J. Rolls. The role of energy density in the overconsumption of fat. *J Nutr*, 130(2S Suppl) :268S–271S, 2000.
- [201] B. J. Rolls and E. A. Bell. Intake of fat and carbohydrate : role of energy density. *Eur J Clin Nutr*, 53 Suppl 1 :S166–73, 1999.
- [202] B. J. Rolls and V. A. Hammer. Fat, carbohydrate, and the regulation of energy intake. *Am J Clin Nutr*, 62(5 Suppl) :1086S–1095S, 1995.
- [203] R. Ross and I. Janssen. Physical activity, total and regional obesity : dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6 Suppl) :S521–7 ; discussion S528–9, 2001.
- [204] M. C. Rudolf, P. Sahota, J. H. Barth, and J. Walker. Increasing prevalence of obesity in primary school children : cohort study. *Bmj*, 322(7294) :1094–5., 2001.
- [205] J.F. Sallis. Physical activity guidelines for adolescents : consensus statement. *Pediat Exerc Sci*, (6) :299–463, 1994.
- [206] P. Salo, J. Viikari, M. Hamalainen, H. Lapinleimu, T. Routi, H. Niinikoski, L. Rask-Nissila, A. Tammi, T. Ronnema, R. Seppanen, E. Jokinen, I. Valimaki, and O. Simell. Fatty acid composition of serum cholesterol esters as a reflector of low-saturated-fat, low-cholesterol diet in young children : the strip project. the special turku coronary risk factor intervention project. *Acta Paediatr*, 89(4) :399–405, 2000.
- [207] G. Samuelson. Dietary habits and nutritional status in adolescents over europe. an overview of current studies in the nordic countries. *Eur J Clin Nutr*, 54 Suppl 1 :S21–8, 2000.
- [208] 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) :1453–8, 2000.
- [209] F. Schaefer, M. Georgi, E. Wuhl, and K. Scharer. Body mass index and percentage fat mass in healthy german schoolchildren and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(5) :461–9, 1998.

- [210] A. J. Scheurink, A. A. Ammar, B. Benthem, G. van Dijk, and P. A. Sodersten. Exercise and the regulation of energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 Suppl 3 :S1–6, 1999. 0307-0565 Journal Article Review Review, Tutorial.
- [211] S. A. Schlicker, S. T. Borra, and C. Regan. The weight and fitness status of united states children. *Nutr Rev*, 52(1) :11–7, 1994.
- [212] K. H. Schmitz, Jr. Jacobs, D. R., C. P. Hong, J. Steinberger, A. Moran, and A. R. Sinaiko. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(10) :1310–6, 2002.
- [213] P. Schrauwen and K. R. Westerterp. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr*, 84(4) :417–27, 2000.
- [214] R. J. Shephard. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to il-6 : sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol*, 22(3) :165–82, 2002.
- [215] G. I. Shulman. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 106(2) :171–6, 2000.
- [216] C. Simon. Activité physique, bilan énergétique et profil métabolique. *Cah Nutr Diét*, 35(5) :311–315, 2000.
- [217] C. Simon. Alimentation, gain de poids et obésité. In Médecine-Sciences. Flammarion, editor, *Médecine de l’obésité*, pages 52–58. 2004.
- [218] C. Simon, C. Klein, A. Wagner, and M. Oujaa. [physical activity in the adolescent : reality or challenge?]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*, pages 61–78, 2004. 0075-4439 Journal Article Review Review, Tutorial.
- [219] C. Simon, A. Wagner, C. DiVita, E. Rauscher, C. Klein-Platat, D. Arveiler, B. Schweitzer, and E. Tribby. Intervention centred on adolescents’ physical activity and sedentary behaviour (icaps) : concept and 6-month results. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28 Suppl 3 :S96–S103, 2004.
- [220] B.G. Simons-Morton, N.M. O’Hara, D.G. Simons-Morton, and G.S. Parcel. Children and fitness : a public health perspective. *Res Q Exerc Sports*, 58 :295–302, 1987.
- [221] A. P. Simopoulos. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 70(3 Suppl) :560S–569S, 1999.

- [222] J. K. Smith, R. Dykes, J. E. Douglas, G. Krishnaswamy, and S. Berk. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama*, 281(18) :1722–7, 1999.
- [223] G. E. Sonnenberg, G. R. Krakower, and A. H. Kissebah. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*, 12(2) :180–6, 2004.
- [224] J. M. Sorof, T. Poffenbarger, K. Franco, L. Bernard, and R. J. Portman. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr*, 140(6) :660–6, 2002.
- [225] J. R. Sowers. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*, 115 Suppl 8A :37S–41S, 2003.
- [226] N. Stefan, B. Vozarova, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, C. Weyer, R. S. Lindsay, J. F. Youngren, P. J. Havel, R. E. Pratley, C. Bogardus, and P. A. Tataranni. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 51(6) :1884–8, 2002. 0012-1797 Journal Article.
- [227] J. Steinberger. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol*, 14(6) :555–9, 2003.
- [228] J. Steinberger, L. Steffen, Jr. Jacobs, D. R., A. Moran, C. P. Hong, and A. R. Sinaiko. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res*, 11(9) :1124–30, 2003. 1071-7323 Journal Article.
- [229] L. H. Storlien, J. A. Higgins, T. C. Thomas, M. A. Brown, H. Q. Wang, X. F. Huang, and P. L. Else. Diet composition and insulin action in animal models. *Br J Nutr*, 83 Suppl 1 :S85–90, 2000.
- [230] L. H. Storlien, A. J. Hulbert, and P. L. Else. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1(6) :559–63, 1998.
- [231] J. Sunnegardh, L. E. Bratteby, U. Hagman, G. Samuelson, and S. Sjolín. Physical activity in relation to energy intake and body fat in 8- and 13-year-old children in sweden. *Acta Paediatr Scand*, 75(6) :955–63, 1986.
- [232] R. W. Taylor, I. E. Jones, S. M. Williams, and A. Goulding. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy x-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*, 72(2) :490–5, 2000.

-
- [233] A. H. Terpstra. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans : an overview of the literature. *Am J Clin Nutr*, 79(3) :352–61, 2004.
- [234] Guide nutrition pour tous. Programme national nutrition-santé (pnns) 2004. la santé vient en bougeant. 2004.
- [235] P. Trayhurn and J. H. Beattie. Physiological role of adipose tissue : white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*, 60(3) :329–39, 2001.
- [236] P. Trayhurn and I.S. Wood. Adipokines : inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*, 92(3) :347–55, 2004.
- [237] A. J. Tremblay, J. P. Despres, M. E. Piche, A. Nadeau, J. Bergeron, N. Almeras, A. Tremblay, and S. Lemieux. Associations between the fatty acid content of triglyceride, visceral adipose tissue accumulation, and components of the insulin resistance syndrome. *Metabolism*, 53(3) :310–7, 2004. 0026-0495 Journal Article.
- [238] J. W. Twisk, C. Boreham, G. Cran, J. M. Savage, J. Strain, and W. van Mechelen. Clustering of biological risk factors for cardiovascular disease and the longitudinal relationship with lifestyle of an adolescent population : the northern ireland young hearts project. *J Cardiovasc Risk*, 6(6) :355–62, 1999.
- [239] J. W. Twisk, H. C. Kemper, and W. van Mechelen. Tracking of activity and fitness and the relationship with cardiovascular disease risk factors. *Med Sci Sports Exerc*, 32(8) :1455–61, 2000.
- [240] J. W. Twisk, H. C. Kemper, W. Van Mechelen, and G. B. Post. Clustering of risk factors for coronary heart disease. the longitudinal relationship with lifestyle. *Ann Epidemiol*, 11(3) :157–65, 2001.
- [241] J. W. Twisk, W. Van Mechelen, H. C. Kemper, and G. B. Post. The relation between "long-term exposure" to lifestyle during youth and young adulthood and risk factors for cardiovascular disease at adult age. *J Adolesc Health*, 20(4) :309–19, 1997.
- [242] J.W. Twisk. Physical activity, physical fitness and cardiovascular health. in : Armstrong n., vanmechelen w. *Paediatric exercise and medicine*. Oxford University Press, pages 253–263, 2000.
- [243] 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) :273–8, 2001. 0307-0565 Journal Article.
- [244] G. I. Uwaifo, J. Elberg, and J. A. Yanovski. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med*, 347(4) :290–2; author reply 290–2, 2002.
- [245] P. Vague. Syndrome polymétabolique. In Médecine-Sciences. Flammarion, editor, *Traité de Nutrition clinique de l'adulte*, pages 52–58. 2001.
- [246] W. van Mechelen, J. W. Twisk, G. B. Post, J. Snel, and H. C. Kemper. Physical activity of young people : the amsterdam longitudinal growth and health study. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9) :1610–6, 2000.
- [247] R. Verschuur and H.C.G. Kemper. *Habitual physical activity in dutch teenagers measured by heart rate. In : Children and exercise. Binkhorst R.A., Kemper H.C.G., Saris W.H.M.* Champaign, IL. Human Kinetics, 1995.
- [248] B. Vessby. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*, 14(1) :15–9, 2003.
- [249] B. Vessby, M. Unsitupa, K. Hermansen, G. Riccardi, A. A. Rivellese, L. C. Tapsell, C. Nalsen, L. Berglund, A. Louheranta, B. M. Rasmussen, G. D. Calvert, A. Maffetone, E. Pedersen, I. B. Gustafsson, and L. H. Storlien. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women : The kanwu study. *Diabetologia*, 44(3) :312–9, 2001.
- [250] M. Visser. Higher levels of inflammation in obese children. *Nutrition*, 17(6) :480–1, 2001.
- [251] M. Visser, L. M. Bouter, G. M. McQuillan, M. H. Wener, and T. B. Harris. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*, 107(1) :E13, 2001.
- [252] A. Vuillemin, G. Denis, F. Guillemin, and C. Jeandel. [a review of evaluation questionnaires for physical activity]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 46(1) :49–55, 1998.
- [253] A. Wagner, C. Simon, P. Ducimetiere, M. Montaye, V. Bongard, J. Yarnell, A. Bingham, G. Hedelin, P. Amouyel, J. Ferrieres, A. Evans, and D. Arveiler. Leisure-time physical activity and regular walking or cycling to work are associated with adiposity and 5 y weight gain in middle-aged men : the prime study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(7) :940–8, 2001.

- [254] A. Wagner, C. Simon, A. Evans, J. Ferrieres, M. Montaye, P. Ducimetiere, and D. Arveiler. Physical activity and coronary event incidence in northern ireland and france : the prospective epidemiological study of myocardial infarction (prime). *Circulation*, 105(19) :2247–52, 2002.
- [255] U. Wahrburg. What are the health effects of fat? *Eur J Nutr*, 43 Suppl 1 :I/6–11, 2004.
- [256] H. Wang, L. H. Storlien, and X. F. Huang. Influence of dietary fats on c-fos-like immunoreactivity in mouse hypothalamus. *Brain Res*, 843(1-2) :184–92, 1999.
- [257] J. Warnberg, L. A. Moreno, M. I. Mesana, and A. Marcos. Inflammatory mediators in overweight and obese spanish adolescents. the avena study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28 Suppl 3 :S59–63, 2004.
- [258] R. A. Washburn and H. J. Montoye. The assessment of physical activity by questionnaire. *Am J Epidemiol*, 123(4) :563–76, 1986.
- [259] 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) :2362–74, 2004.
- [260] R. C. Whitaker, J. A. Wright, M. S. Pepe, K. D. Seidel, and W. H. Dietz. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 337(13) :869–73, 1997.
- [261] S. Wilcox, A. C. King, C. Castro, and W. Bortz. Do changes in physical activity lead to dietary changes in middle and old age? *Am J Prev Med*, 18(4) :276–83, 2000. 0749-3797 Clinical Trial Controlled Clinical Trial Journal Article.
- [262] C. L. Williams, B. A. Strobino, M. Bollella, and J. Brotanek. Cardiovascular risk reduction in preschool children : the "healthy start" project. *J Am Coll Nutr*, 23(2) :117–23, 2004.
- [263] D. Wingard, D. Von Muhlen, E. Barrett-Connor, and D. Kritz-Silverstein. Factor analysis of proposed components of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 46 :1594–1600, 1996.
- [264] M.M. Wolf, G.A. Varigos, D. Hunt, and J.G. Sloman. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*, 2(2) :52–53, 1978.

- [265] diagnosis World Health Organization. Definition, classification of diabetes mellitus, its complications. Part 1 : diagnosis, and classification of diabetes mellitus. Geneva (Switzerland) : Departments of Noncommunicable Disease Surveillance. 1999.
- [266] T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, M. Noda, S. Kita, K. Ueki, K. Eto, Y. Akanuma, P. Froguel, F. Foufelle, P. Ferre, D. Carling, S. Kimura, R. Nagai, B. B. Kahn, and T. Kadowaki. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating amp-activated protein kinase. *Nat Med*, 8(11) :1288–95, 2002.
- [267] T. Yokota, K. Oritani, I. Takahashi, J. Ishikawa, A. Matsuyama, N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi, A. J. Tenner, Y. Tomiyama, and Y. Matsuzawa. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 96(5) :1723–32, 2000.
- [268] J. S. Yudkin, M. Kumari, S. E. Humphries, and V. Mohamed-Ali. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease : is interleukin-6 the link ? *Atherosclerosis*, 148(2) :209–14, 2000.
- [269] Z. J. Zheng, A. R. Folsom, J. Ma, D. K. Arnett, P. G. McGovern, and J. H. Eckfeldt. Plasma fatty acid composition and 6-year incidence of hypertension in middle-aged adults : the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Am J Epidemiol*, 150(5) :492–500, 1999.

PARTIE VIII

INDEX

Abstract

The metabolic syndrome, which is defined by a clustering of several metabolic abnormalities and which is associated with a high cardiovascular risk, is increasing in industrialized countries. The factors implicated in its origin and development and the mechanisms are not well understood, especially in adolescents.

Our data were collected in two cross-sectional studies, conducted in two randomized samples ($n=4\,327$ and $n=1\,048$) in sixth-grade adolescents, in the Department of the Bas-Rhin. First, we showed a high prevalence of overweight (22,7 % of the adolescents) and of the metabolic syndrome (5,8 % of the adolescents) in our population. Besides, we showed that physical activity (PA) and diet were interdependent which lead to identify PA and diet profiles. We highlighted an influence on these profiles of socioeconomic and educational levels.

Then, we showed that PA was associated inversely with body mass index (BMI) but although with waist circumference, independently of BMI, suggesting a specific impact of PA on abdominal fat localization. Moreover, we identified an inverse relation of PA with insulin resistance and a pro-inflammatory state (IL6), that could contribute to cardiovascular risk in adolescents. This relation was independent of fat mass, fat localization and adipokines (leptin, adiponectin and $\text{TNF}\alpha$ receptor). An inverse relation of high intensity PA with cardiac variability was observed. Finally, the study of the plasmatic phospholipid fatty acid composition showed that the polyunsaturated/saturated fatty acids ratio was associated inversely with different components of the metabolic syndrome and with a pro-inflammatory state.

This work enabled us to show that PA and diet could modulate the relation of obesity with the metabolic syndrome and pro-inflammatory state, early in adolescence. Other works are necessary to precise the mechanisms and how PA and diet are in interaction.

Key words : plasmatic fatty acids, physical activity, adolescents, diet, inflammation, obesity, metabolic syndrome

Résumé

Le syndrome métabolique, défini par le regroupement de plusieurs anomalies métaboliques et associé à un risque cardiovasculaire élevé, est en augmentation dans les pays industrialisés. Les facteurs impliqués dans sa genèse et son développement ainsi que leurs modes d'action sont mal connus, notamment chez l'adolescent.

A partir des données issues de deux études transversales, menées sur deux échantillons randomisés (n=4 326 et n=1 048) d'adolescents en classe de 6^e, dans le Bas-Rhin, nous avons tout d'abord montré l'importance du surpoids (22,7 % des adolescents) et du syndrome métabolique (5,8 % des adolescents) dans notre population. Par ailleurs, nous avons montré l'existence d'une interdépendance entre l'activité physique (AP) et l'alimentation, définissant de véritables profils comportementaux. Nous avons mis en évidence l'influence sur ces profils du niveau socioéconomique et de l'éducation des parents.

Dans un second temps, nous avons montré que l'AP est associée inversement avec l'indice de masse corporelle (IMC) mais également au tour de taille, indépendamment de l'IMC, suggérant un impact spécifique de l'AP sur la localisation abdominale des graisses. Nous avons par ailleurs identifié une relation inverse de l'AP avec la résistance à l'insuline et un état pro-inflammatoire (IL6), qui pourrait participer au risque cardiovasculaire de ces adolescents. Cette relation est indépendante de la masse grasse, de la répartition des graisses et des adipokines (leptine, adiponectine et TNF α récepteur). Une relation inverse de l'AP intense avec la variabilité cardiaque a également été observée. L'étude de la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques montre que le rapport des acides gras polyinsaturés/saturés est associé inversement, chez les obèses uniquement, à différentes composantes du syndrome métabolique et à un état pro-inflammatoire.

Ce travail nous a permis de montrer que l'AP et l'alimentation pourraient moduler, très précocement, la relation de l'obésité avec le syndrome métabolique et l'état pro-inflammatoire. D'autres travaux sont nécessaires afin de préciser les mécanismes sous-jacents et la façon dont l'AP et l'alimentation interagissent.

Mots clefs : acides gras plasmatiques, activité physique, adolescents, alimentation, inflammation, obésité, syndrome métabolique