

DOC-68/04

Doc-Bio⁰¹/02

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCCEN

FACULTE DES SCIENCES, DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

ET CELLULAIRE

LABORATOIRE VALORISATION DES ACTIONS DE L'HOMME POUR LA

PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT ET APPLICATION EN SANTE

PUBLIQUE

SOUTENANCE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE

DOCTORAT EN

BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Présentée par

Melle SAKER MERIEM

Thème

**INTERRELATIONS ENTRE STRESS ENVIRONNEMENTAL,
STRESS OXYDATIF ET MODULATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE
AU COURS DE L'OBSERVE INFANTILE.**

Le Avril 2010, au département de BMC, devant la commission d'examen :

Président : Mr KHELIL Mohammed Anouar, Professeur, Université de TLEMCCEN.

Directeur de thèse : Mme MERZOUK Hafida, Professeur, Université de TLEMCCEN.

Examineurs : Mr NARCE Michel, Professeur, Université de BOURGOGNE, DIJON.

Mr TESSIER Christian, Professeur, Université de BOURGOGNE, DIJON.

Mr TOUHAMI Mahmoud, Professeur, Université D'ORAN.

Mr CHABANE SARI Daoudi, Professeur, Université de TLEMCCEN.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Articles publiés :

MERZOUK S, SAKER M, BRIKSI REGUIG K, SOULIMANE - MOKHTARI N.A, MERZOUK H, GUERMOUCHE B, YAHIA BERROUIGUET A, HICHAMI A, NARCE M, KHAN N.A (2008) N-3 polyunsaturated fatty acids modulate in vitro T-cell function in type I diabetic patients. *Lipids* 43:485-497.

SAKER M, SOULIMANE- MOKHTARI N. A., MERZOUK S., MERZOUK H, BELARBI B, NARCE M (2008) Oxidant / antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 141: 95-99.

Communications:

* Premières rencontres pédiatriques de Tlemcen, 25 Mai, Tlemcen, 2006.

SOULIMANE N, SAKER M, MERZOUK H. Statut antioxydant chez le nouveau-né et chez sa mère.

* Symposium Algéro-Français de Pharmacologie sur le stress, 10-12 Septembre, Jijel, 2006.

SOULIMANE N, SAKER M, MERZOUK H. Détermination du statut antioxydant au cours de la macrosomie chez les rats recevant un régime enrichi en acides gras polyinsaturés n-3.

SAKER M, SOULIMANE N, MERZOUK H. Stress oxydatif, macrosomie et hypotrophie : relation mère – nouveau-né.

* Vèmes Journées Scientifiques de l'ANDRS, 09 – 11 Avril, Annaba, 2007

SAKER M, MERZOUK S, LOUKIDI B, MERZOUK H, MOKHTARI-SOULIMANE N, BABA AHMED FZ, TALEB S, BERBER L, SMAHI MC. Facteurs prédictifs de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen.

*** Forum Scientifique National de SNV, Santé Nutrition et Environnement, 17-18 Avril, Tlemcen, 2007**

SAKER M, MOKHTARI N, MERZOUK H, LOUKIDI B, BABA AHMED S. Conditions socio-économiques et facteurs génétiques de l'obésité infantile dans la région de tlemcen.

BABA AHMED FZ, BOUANANE S, MERZOUK S, MERZOUK H. Comportement alimentaire chez les enfants obèses.

BOUANANE S, BABA AHMED FZ, BENKALFAT NB, MERZOUK H. Modèles d'études expérimentaux de l'obésité infantile.

MOKHTARI N, SAKER M, MERZOUK H, MERZOUK S. Etude des bilans nutritionnels chez les rats macrosomiques.

*** Journée Protection des végétaux, 23 Mai, Tlemcen, 2007**

MOKHTARI SOULIMANE N, SAKER M, LOUKIDI B, MERZOUK S, MERZOUK H. Effets bénéfiques des acides gras polyinsaturés alimentaires.

*** Bio Tech World 2007 ; 24 et 25 Novembre, Oran, 2007**

MOKHTARI N, SAKER M, LOUKIDI B, MERZOUK S, MERZOUK H, BABA AHMED S. Nouvelles thérapies nutritionnelles effets bénéfiques des acides gras polyinsaturés alimentaires chez le rat obèse.

*** Séminaire « Biologie et Santé » 15-16 Avril, Tlemcen, 2008**

SAKER M, MOKHTARI SOULIMANE N, MERZOUK S, MERZOUK H, BABA AHMED S., MEZIANE R. Modulation du système immunitaire chez les enfants obèses.

MOKHTARI N, MERZOUK S, SAKER M, LOUKIDI B, MERZOUK H. Lipides alimentaires et obésité

*** 2^{ème} Journée Sur la Protection de l'Environnement, 06-07 Mai, Tlemcen, 2008**

SAKER M., MOKHTARI SOULIMANE N., MERZOUK S, MERZOUK H., BABA AHMED S. Actions jumelées de la génétique et de l'environnement dans l'apparition de l'obésité chez l'enfant.

BOUANANE S., BABA AHMED FZ., BENKALFAT NB., MERZOUK H.

Etude de quelques paramètres sériques chez les enfants obèses de la région de Tlemcen

BABA AHMED FZ., BOUANANE S., MERZOUK SA, MERZOUK H, BABA AHMED S.
Contribution à l'analyse de quelques paramètres hématologiques des enfants obèses dans la wilaya de Tlemcen

*** Séminaire National sur l'alimentation et santé (SNAS), 13-14 Mai, Sidi Del Abbas, 2008**

MOKHTARI SOULIMANE N., SAKER M., LOUKIDI B, BENKALFAT B, MERZOUK SA, MERZOUK H, BABA AHMED S. Effets des acides gras alimentaires sur le statut antioxydant au cours de l'obésité.

*** Deuxième rencontre pédiatrique de Tlemcen, 13 Juin, 2008**

SOULIMANE MOKHTARI N, SAKER M, MERZOUK H, BABA AHMED S, BERBER M. Apport et statut en vitamines antioxydants chez les enfants obèses de la région de Tlemcen.

*** Deuxième congrès international de nutrition de Tunisie, 17-18 octobre, Hammamet, 2008**

SAKER M., MOKHTARI N., MERZOUK S., BABA AHMED FZ., MERZOUK H, BABA AHMED S., NARCE N. Statut oxidant/antioxydant chez les enfants obèses de la région de Tlemcen.

*** Symposium Aliment Santé, SAS, 22-23 Janvier, Toulouse, France, 2009**

BABA AHMED FZ, SOULIMANE N, MERZOUK H, SAKER M, MERZOUK SA, BOUANANE S, BABA AHMED S, NARCE M. Apport et statut en vitamines antioxydantes chez des enfants obèses de la région de Tlemcen.

***Euroscience mediterranean event 2009, Athens 15-19/10/2009 Greece**

SAKER M, MERZOUK H, SOULIMANE N, MERZOUK SA, BOUANANE S, BENKALFAT NB, BABA AHMED S, TESSIER C, NARCE M. The impact of oxidative stress markers on the immune system during childhood obesity in western Algeria

SOULIMANE-MOKHTARI N, ABDELKADER ABID D, SAKER M, MERZOUK H, BABA AHMED FZ, BABA AHMED S, NARCE M. Relationships of dietary intake and plasma lipids, vitamins and total antioxidant capacity in Algerian obese children.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à adresser mes plus chaleureux remerciements à Mme MERZOUK Hafida, professeur au département de biologie moléculaire et cellulaire, faculté des sciences, de l'université de Tlemcen, qui a dirigé cette thèse. Elle a fait preuve à la fois de grandes qualités pédagogiques, scientifiques et humaines. De plus, son implication totale et sa disponibilité, malgré toutes ses autres occupations, m'ont été extrêmement précieuses. A son contact j'ai énormément appris, elle est et sera toujours le modèle à suivre.

Ma reconnaissance s'adresse également à Monsieur KHELIL Mohammed Anouar, professeur au département de biologie et environnement faculté des sciences, de l'université de Tlemcen, pour avoir accepté de présider mon jury.

Je tiens également à remercier Monsieur CHAABANE SARI Daoudi, professeur au département de biologie moléculaire et cellulaire, faculté des sciences, de l'université de Tlemcen pour avoir accepté d'examiner et juger ce travail de doctorat. Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude.

Je remercie également Monsieur TOUHAMI Mahmoud, Professeur en pédiatrie pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il trouve ici l'expression de mon entière reconnaissance.

Mes plus vifs remerciements s'adressent également à Monsieur NARCE Michel, professeur à l'université de Bourgogne, ainsi qu'à Monsieur TESSIER Christian, Professeur au sein de la même institution, pour leurs disponibilités durant mes séjours, leurs conseils constructifs et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance.

Je remercie sincèrement Madame BABA AHMED Samira, Médecin chef des urgences pédiatriques du CHU de Tlemcen, qui s'est énormément investie pour le recrutement des enfants obèses et pour son implication dans le projet tout au long de ces années, je lui adresse un grand merci aussi pour avoir sensibilisé ses collègues de Henaya, Remchi et Zenata.

Un immense merci à Monsieur MALTI Boumediene de l'Académie, pour m'avoir facilité l'accès aux écoles primaires et ouvert toutes les portes des UDS, je le remercie de m'avoir contacté à chaque rentrée avec les listes des nouveaux scolarisés.

Je ne puis omettre de remercier Monsieur GRETI Joseph et Madame BELLANGER Sandrine, Ingénieurs à l'Université de Bourgogne pour leur aide technique, leur patience, et leur soutien. Merci de m'avoir toujours traitée en priorité.

Ma gratitude s'adresse également à Melle DJAOUTI Louiza, doctorante à l'Université de Bourgogne, pour son aide logistique, ses remarques pertinentes, sa disponibilité et son soutien moral.

Je remercie aussi vivement Monsieur MERZOUK Sid Ahmed, Maître de conférences au département de physique, faculté de l'ingénieur, Université de Tlemcen, pour son aide logistique et sa grande contribution sur le plan statistique.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à mon équipe de physiopathologie et de biochimie de la nutrition, de l'Université de Tlemcen, pour leur loyauté, leur disponibilité, leur patience à toute épreuve, merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de ces années.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Enfin, un immense merci à ma famille pour son soutien tout au long de ces années.

A la mémoire de mes grands parents,

A ce pari idiot mais ô combien utile !

SOMMAIRE

Avant propos.....	1
Introduction.....	3
Etat actuel du sujet	7
I. Définition de l'obésité infantile.....	7
II. Distribution de la graisse : des pommes et des poires.....	9
III. Les origines biologiques et bases moléculaires de l'obésité.....	9
III.1. Voies de régulation.....	9
III.2. Quand le tissu adipeux entre en piste.....	11
III.3. La nutrition en cause	13
III.4. Accentuer l'activité cellulaire	14
III.5. Les molécules « signal »	15
III.6. Les organes et tissus effecteurs de l'équilibre énergétique : importance des PPARs.....	22
IV. Les facteurs favorisant l'obésité	26
IV.1. Facteurs nutritionnels.....	26
IV.1.1. <i>les questionnaires alimentaires</i>	26
IV.1.1.1. <i>Les carnets alimentaires</i>	27
IV.1.1.2. <i>Le rappel de 24h</i>	27
IV.1.1.3. <i>Les questionnaires de fréquence</i>	27
IV.1.1.4. <i>L'histoire diététique</i>	28
IV.1.2. <i>Alimentation dans la petite enfance</i>	28
IV.1.3. <i>Adaptation de la prise alimentaire</i>	29
IV.1.4. <i>Choix et préférences alimentaires</i>	30
IV.1.5. <i>Modalités des prises alimentaires et risque d'obésité</i>	31
IV.1.6. <i>Restriction alimentaire cognitive</i>	32
IV.2. Facteurs psychologiques.....	32
IV.3. Rôle de l'activité physique	34
IV.4. Facteurs sociaux et culturels.....	38
IV.5. Facteurs génétiques.....	39
V. Les conséquences de l'obésité.....	40
V.1. Obésité et métabolisme.....	40

V.2. Obésité et hypertension	46
V.3. Obésité et maladies cardiovasculaires.....	47
V.4. Obésité et diabète.....	48
V.5. Obésité et ostéoporose	50
V.6. Obésité et cancer.....	51
V.7. Obésité et stress oxydatif.....	52
V.8. Obésité et système immunitaire.....	55
VI. Hypothèse du Travail	58
Matériel et méthodes	61
I. Population étudiée.....	61
II. Recherche des facteurs prédictifs de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen.....	61
II.1. Enquête socioéconomique	61
II.2. Enquête sur les facteurs prédictifs	62
II.3. Détermination de l'activité physique et de la sédentarité.....	62
II.3.1 Activité physique.....	62
II.3.2. Sédentarité.....	63
II.4. Enquête nutritionnelle	63
III. Etude hématologique et biochimique.....	64
III.1. Prélèvements sanguins	64
III.2. Analyse des paramètres hématologiques.....	65
III.2.1. Frottis sanguins	65
III.2.2 Numération globulaire.....	65
III.2.2.1. Numération des hématies.....	65
III.2.2.2. Numération des leucocytes	65
III.2.2.3. Numération des plaquettes	65
III.2.2.4. Numération de réticulocytes.....	65
III.2.3. Dosage de l'hémoglobine	66
III.2.4. Mesure de l'hématocrite.....	66
III.3. Paramètres biochimiques	66
III.3.1. Détermination des teneurs en glucose.....	66
III.3.2. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (TGO, TGP).....	66
III.3.3. Détermination des teneurs en créatinine	67
III.3.4. Détermination des teneurs en urée	67

III.3.5. Détermination des teneurs en acide urique.....	67
III.3.6. Dosage de la bilirubine.....	67
III.3.7. Dosage du calcium.....	68
III.3.8. Dosage du phosphore.....	68
III.3.9. Dosage du sodium et du potassium par photométrie de flamme.....	68
III.3.10. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum et des lipoprotéines	68
III.3.10.1. Séparation des lipoprotéines.....	68
III.3.10.2. Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides	69
III.3.10.3. Détermination des teneurs en apolipoprotéines A1 et B100	69
III.3.10.4. Analyse de la composition en acides gras des lipides du sérum.....	70
III.3.11. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43).....	70
III.4. Détermination de quelques paramètres du statut oxydant antioxydant.....	71
III.4.1. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	71
III.4.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)	72
III.4.3. Détermination des protéines carbonylées (PC).....	72
III.4.4. Détermination du taux d'hydroperoxydes (HD).....	73
III.4.5. Dosage des vitamines	73
III.4.5.1. Dosage des vitamines A et E.....	73
III.4.5.2. Dosage de la vitamine C	74
III.4.6. Détermination des activités des enzymes antioxydantes des érythrocytes	74
III.4.6.1. Dosage de l'activité de la catalase (CAT; EC 1.11.1.6)	74
III.4.6.2. Dosage de l'activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px; EC 1.11.1.9).....	75
III.4.6.3. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2)	75
III.4.6.4. Dosage de l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD; EC 1.15.1.1)	76
III.4.7. Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines plasmatiques	76
IV. Etude Immunologique	77
IV.1. Isolement des lymphocytes	77
IV.2. Test de transformation lymphoblastique (TTL)	78
IV.2.1. Préparation des plaques et incubation	78
IV.2.2. Comptage des lymphocytes	82
IV.2.3. Dosage des protéines (méthode de Lowry et al., 1951).....	82
IV.2.4. Détermination de la prolifération lymphocytaire par la méthode du MTT.....	82

IV.3. Dosage des Interleukines	83
IV.3.1. Dosage des Interleukines 2 (IL-2).....	83
IV.3.2. Dosage des Interleukines 6 (IL-6)	83
V. Analyse statistique	85
Résultats et interprétations	85
I. Recherche des facteurs prédictifs sur l'obésité infantile.....	85
I.1. Caractéristiques des enfants étudiés	85
I.2. Facteurs socio-économiques des familles des enfants étudiés.....	85
I.3. Facteurs individuels associés à l'obésité infantile	89
I.4. Facteurs familiaux associés à l'obésité infantile	91
I.5. Comportements alimentaires des enfants étudiés.....	91
I.6. Facteurs prédictifs de l'obésité infantile	91
I.7. Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les enfants témoins et obèses	95
I.8. Apport journalier en micronutriments chez les enfants témoins et obèses	95
I.9. Apport calorique et consommation journalière des macro et micronutriments par surface corporelle (m ²) chez les enfants témoins et obèses.....	100
I.10. Répartition des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	100
I.11. Proportion des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses.....	100
I.12. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	100
II. Détermination des altérations métaboliques et stress oxydatif au cours de l'obésité infantile	105
II.1 Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les enfants témoins et obèses.....	105
II.2. Paramètres biochimiques sériques chez les enfants témoins et obèses.....	105
II.3. Teneurs sériques en minéraux chez les enfants témoins et obèses.....	105
II.4. Lipides et lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses.....	105
II.4.1. Teneurs sériques en cholestérol total (CT), triglycérides (TG) et indice d'athérogénicité chez les enfants témoins et obèses.....	105
II.4.2. Teneurs en cholestérol des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses.....	111

II.4.3. Teneurs en triglycérides des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses.....	111
II.4.4. Teneurs sériques en apolipoprotéines et activité de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) chez les enfants témoins et obèses.....	111
II.4.5. Composition en acides gras des lipides sériques chez les enfants obèses et témoins.....	111
II.5. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant chez les enfants témoins et obèses	116
II.5.1. Marqueurs du statut oxydant (MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires) chez les enfants témoins et obèses	116
II.5.2. Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les enfants témoins et obèses.....	116
II.5.3. Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les enfants témoins et obèses	116
II.5.4. Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines totales chez les enfants témoins et obèses	120
II.6. Corrélations entre les différents paramètres chez les enfants obèses et témoins.....	120
III. Prolifération <i>in vitro</i> des lymphocytes au cours de l'obésité infantile.....	123
III.1. Prolifération des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins	123
III.2. Teneurs en protéines totales des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins	125
III.3. Production d'interleukines 2 et 6 (IL-2 ; IL-6) par les lymphocytes chez les enfants témoins et obèses	125
III.4. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses	125
III.5. Teneurs en hydroperoxydes des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses	125
III.6. Teneurs en protéines carbonylées des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses	130
Discussion	132
Conclusion	153
Références bibliographiques	155
Annexes	180

LISTE DES FIGURES

FIG 1 : Principales voies de régulation de la satiété et de la prise alimentaire dans l'hypothalamus	12
FIG 2 : Structure de la leptine.....	16
FIG 3 : Principaux rôles de la leptine.....	18
FIG 4 : Obésité et résistance à la leptine.....	19
FIG 5 : Métabolisme des lipides en présence et en absence de la leptine.....	20
FIG 6 : Voies de régulation de la leptine.....	21
FIG 7 : Action des PPARs	24
FIG 8 : Périodes vulnérables pour le développement du surpoids chez l'enfant et interactions entre divers facteurs de risque	33
FIG 9 : Modèle écologique de prédiction du surpoids chez l'enfant	41
FIG10 : Métabolisme endogène et exogène des lipoprotéines	44
FIG 11 : Différentes voies d'activation de l'homéostasie du glucose	49
FIG 12 : Cascade radicalaire et les niveaux d'action de certaines enzymes antioxydantes.....	54
FIG13 : Immunité cellulaire et humorale, les deux bras de l'immunité spécifique.....	56
FIG14 : Stratégie d'action et de prévention de l'obésité infantile	60
FIG 15 : Méthode d'isolement et purification des lymphocytes.....	80
FIG 16 : Représentation schématique de la plaque d'incubation.....	81
FIG17 : Répartition des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	102
FIG 18 : Proportion des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	103
FIG 19 : Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	106
FIG 20 : Teneurs sériques en glucose, urée, acide urique et créatinine chez les enfants témoins et obèses	107
FIG 21 : Teneurs sériques en bilirubine et activités des enzymes transaminases chez les enfants témoins et obèses	108
FIG 22 : Teneurs sériques en minéraux chez les enfants témoins et obèses	109

FIG 23: Teneurs sériques en cholestérol total, triglycérides et indice d'athérogénécité chez les enfants témoins et obèses.....	110
FIG 24: Teneurs en cholestérol des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses.....	112
FIG 25: Teneurs en triglycérides des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses.....	113
FIG 26 : Teneurs sériques en apolipoprotéines et activité de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) chez les enfants témoins et obèses	114
FIG 27 : Marqueurs du statut oxydant (MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires) chez les enfants témoins et obèses.....	117
FIG 28 : Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les enfants témoins et obèses	118
FIG 29: Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les enfants témoins et obèses.....	119
FIG 30: Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines totales chez les enfants témoins et obèses.....	121
FIG 31: Prolifération des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (nombre de cellules x 10 ⁵ /puits) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins	124
FIG 32: Teneurs en protéines totales des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (µg /puits) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins.....	126
FIG 33: Production d'interleukines 2 et 6 (IL-2 ; IL-6) par les lymphocytes chez les enfants témoins et obèses.....	127
FIG 34: Teneurs en malondialdehyde (MDA, nmol/10 ⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses.....	128
FIG35: Teneurs en hydroperoxydes (nmol/10 ⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses.....	129
FIG 36 : Teneurs en protéines carbonylées (nmol/10 ⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses.....	131

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définitions de l'activité et l'inactivité physiques.....	37
Tableau 2 : Taille et densité des cellules sanguines.....	79
Tableau 3 : Caractéristiques des enfants étudiés.....	86
Tableau 4 : Caractéristiques des enfants étudiés selon le sexe.....	87
Tableau 5 : Facteurs socio-économiques des familles des enfants étudiés.....	88
Tableau 6 : Facteurs individuels associés à l'obésité infantile.....	90
Tableau 7 : Facteurs familiaux associés à l'obésité infantile.....	92
Tableau 8 : Comportements alimentaires des enfants étudiés.....	93
Tableau 9 : Facteurs prédictifs de l'obésité infantile (analyse logistique).....	94
Tableau 10 : Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les enfants témoins et obèses.....	96
Tableau 11 : Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	97
Tableau 12 : Apport journalier en micronutriments chez les enfants témoins et obèses.....	98
Tableau 13 : Apport journalier en micronutriments chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	99
Tableau 14 : Apport calorique et consommation journalière des macro et micronutriments par surface corporelle (m ²) chez les enfants témoins et obèses.....	101
Tableau 15 : Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les enfants témoins et obèses.....	106
Tableau 16 : Composition en acides gras des lipides sériques chez les enfants obèses et témoins.....	115
Tableau 17 : Corrélations entre les différents paramètres chez les enfants obèses et témoins.....	122

TABLEAUX EN ANNEXE

Tableau A1 : Répartition des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	187
Tableau A2 : Proportion des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.....	187
Tableau A3 : Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les enfants témoins et obèses selon le sexe	187
Tableau A4 : Minéraux et paramètres biochimiques sériques chez les enfants témoins et obèses	188
Tableau A5 : Teneurs sériques en lipides et en lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses	189
Tableau A6 : Teneurs sériques en apolipoprotéines et activité LCAT chez les enfants témoins et obèses	190
Tableau A7 : Marqueurs du statut oxydant (MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires) chez les enfants témoins et obèses.....	190
Tableau A8 : Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les enfants témoins et obèses	191
Tableau A9 : Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les enfants témoins et obèses	191
Tableau A10 : Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines totales chez les enfants témoins et obèses.....	192
Tableau A11 : Prolifération des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (nombre de cellules x 10 ⁵ /puits) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins	193
Tableau A12 : Teneurs en protéines totales des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (µg /puits) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins	194
Tableau A13 : Production d'interleukines 2 et 6 (IL-2 ; IL-6) par les lymphocytes chez les enfants témoins et obèses	195
Tableau A14 : Teneurs en malondialdéhyde (MDA, nmol/10 ⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses	196

Tableau A15 : Teneurs en hydroperoxydes (nmol/10 ⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses	197
Tableau A16 : Teneurs en protéines carbonylées (nmol/10 ⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses.....	198

ABBREVIATIONS

- AA** : Acide arachidonique
- Acétyle CoA** : Acétyle coenzyme A
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AGE** : acides gras essentiels
- AGMI** : Acides gras mono insaturés
- AgRP** : Agouti related protein.
- AGPI** : Acides gras polyinsaturés
- AGS** : Acides gras saturés
- ALA** : Acide α -linoléinique
- α -MSH** : Melanocortine
- Apo A1** : Apolipoprotéine A
- Apo B100** : Apolipoprotéine B
- ATP** : Adenosine triphosphate
- BMI** : Body Mass Index
- BSA** : Bovine serum albumin
- CART** : Cocaine and amphetamine regulated transcript
- CAT ER** : Catalase érythrocytaire
- CAT PL** : Catalase plasmatique
- CCM** : Chromatographie sur couche mince
- CD** : Cluster de différenciation
- CDC** : Centers for disease control and prevention
- CETP** : Protéine de transfert du cholestérol estérifié.
- CL** : Cholestérol libre
- Con A** : Concanavaline A
- CPG** : chromatographie en phase gazeuse
- CT** : Cholestérol total
- CuSO₄** : Sulfate de cuivre
- DAG** : Diacylglycérol
- DC** : Diènes conjuguées
- DHA** : Acide docosahexaénoïque
- DI C T i** : Taux initial des diènes conjuguées

DICTm: Taux maximal des diènes conjuguées
DID: Diabète insulino dépendant
DNID: Diabète non insulino dépendant
DNPH: Di nitrophényl Hydrazine
DO: Densité optique
EDTA: Acide éthylènediamine-tétraacétique
EOA: Espèce oxygénée activée
EPA: Acide eicosapentaénoïque
FAS: Fatty acid synthase
GLPEROX: Glutathion peroxydase
GLRED: Glutathion réductase
GOD: Glucose oxydase
GPX: Glutathion Peroxydase
GSH: Glutathion réductase
H₂O₂: Peroxyde hydrogène
H₂SO₄: Acide sulfurique
HCL: Chlorure hydrogène
HDL: High density lipoprotein
HO°: Radical hydroxyle
HP ER: Hydroperoxyde erythrocytaire
HP LC: Chromatographie liquide à haute performance
HP PL: Hydropeoxyde plasmatique
HTA: Hyper tension artérielle
IL-2: Interleukine 2
IL-6: Interleukine 6
IMC: Indice de masse corporelle
INS: Insuline
IOTF: International obesity task force
LCAT: Lécithine cholesterol acyl transférase
LDL: Low density lipoprotein
LPL: Lipoprotéine lipase
LPS: Lipopolysaccharride
MC4: récepteur hypothalamique 4 de la melanocortine
MCV: Maladies cardiovasculaires

MDA : Malondialdehyde
MDA ER : Malondialdehyde érythrocytaire
MDA PL : Malondialdehyde plasmatique
NPY : Neuropeptide Y
NO° : Radical monoxyde d'azote
O₂° : Radical superoxyde
OMS : Organisation mondiale de la santé.
ONOO° : Radical peroxydinitrite
ORAC : Oxygen radical absorbance capacity
PAI : Inhibiteur de l'activateur du plasmiogène
PBS : Physiological buffer serum
PC ER : Protéines carbonylées érythrocytaires
PC PL : Protéines carbonylées plasmatiques
PKC : Protéine kinase C
PL : phospholipides
PLD : Phospholipase D
PLTP : Protéine de transfert des phospholipides
RL : Radicaux libres
POMC : Proopiomelanocortine
RO° : Radical alkoxyde
ROO° : Radical peroxide
RPMI : Roswell Park Memorial Institute
SOD : Superoxyde dismutase
TBA : Acide thiobarbiturique
TCA : Acide thiochloroacétique
TG : Triglycérides
TGO : Transaminases glutamo-oxaloacétique
TGP : Transaminases glutamo-pyruvique
TH : Cellules T helper
T Lag : Temps lag
T max : Temps maximum de l'oxydation
TNF-α : Tumor necrosis factor -α
UDS : Unité de dépistage sanitaire
UV : Ultraviolet

Vit: Vitamines

VLDL: Very low density lipoprotein

WHO : World health organisation

AVANT PROPOS

L'obésité est une épidémie mondiale. On note une forte prévalence et un taux en progression dans tous les pays du monde. L'Algérie n'est pas épargnée par ce problème de santé publique, où la cinétique du développement du surpoids est particulièrement marquée au sein de la population pédiatrique. Le développement de l'obésité va de pair avec «l'occidentalisation» des modes de vie, caractérisée notamment par une alimentation déséquilibrée et une baisse de l'activité physique. Cependant, les facteurs de risques de la surcharge pondérale sont nombreux et ne sont pas forcément les mêmes d'une population à une autre, selon les prédispositions génétiques, les environnements géographiques, économiques, ou culturels. De plus, l'obésité affecte l'état de santé suite aux nombreuses altérations métaboliques particulièrement dangereuses chez les enfants.

Il existe donc un réel besoin, non seulement de déterminer les facteurs pouvant être mis en cause dans la constitution de l'obésité infantile dans notre pays, mais aussi la compréhension de toutes les anomalies métaboliques permettant une amélioration des programmes de prévention et de traitement de l'obésité infantile et obtenir une réduction de sa prévalence et de ses complications à long terme.

C'est pour cela que notre équipe de Physiologie et Biochimie de la nutrition du laboratoire Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique (VAHPEASAP) au niveau de l'université de Tlemcen, Faculté des Sciences, s'est fixée l'objectif de dépister dans des établissements scolaires et chez des enfants âgés entre 6 et 8 ans, les facteurs prédictifs d'une obésité infantile par différentes enquêtes incluant l'enquête nutritionnelle, de voir ses effets sur le métabolisme, le statut antioxydant et le système immunitaire chez ces derniers, et de faire prendre conscience aux parents des risques qu'encourent leurs enfants à court, moyen et long terme.

Ce travail de recherche s'inscrit dans le cadre de projets nationaux et internationaux (ANDRS, CNEPRU, TASSILI) portant sur la détermination de la place de la nutrition dans une stratégie de prévention de l'obésité et des désordres associés. Une partie de l'expérimentation s'est déroulée au laboratoire du Centre de Recherche «Lipides, Nutrition, Cancer» UMR 866 Equipe Physiopathologie des Dyslipidémies qui s'intéresse énormément à ce fléau. L'autre partie du travail s'est déroulée au laboratoire de physiologie et biochimie de la nutrition de l'université de Tlemcen. Ce travail de doctorat s'est appuyé sur une stratégie d'actions associant enfants obèses, parents, pédiatres (réculte d'échantillons sanguins), maîtres et directeurs d'écoles sélectionnées (accès aux enfants et à leurs dossiers) pour une meilleure évaluation des facteurs de risque.

Ainsi, je souhaite que les résultats obtenus dans cette thèse de doctorat permettent aux pédiatres et autres médecins une meilleure analyse des anomalies métaboliques associées à l'obésité infantile et de leurs interrelations avec les facteurs prédictifs nutritionnels ou environnementaux dans le but d'une intervention précoce et d'une amélioration du pronostic, voire même la réduction de sa prévalence. Un message est aussi envoyé aux parents qui doivent prendre en compte les facteurs étiologiques afin d'améliorer la qualité de vie de leurs enfants.

INTRODUCTION

En raison de sa prévalence élevée, des risques qu'elle représente pour la santé à long terme, et par conséquent des coûts médicaux exorbitants qu'elle engendre, l'obésité pose aujourd'hui un véritable problème de santé publique (Katzmarzyk et Janssen, 2004).

De plus en plus de preuves scientifiques suggèrent que la fréquence de l'obésité augmente dramatiquement dans le monde et que ce problème semble aussi bien s'accroître rapidement chez les enfants que chez les adultes (WHO, 2000; Lecerf, 2005). En effet, sont répertoriés à travers le monde 1 milliard d'adultes ainsi que 10% d'enfants avec, soit une surcharge pondérale, soit carrément une obésité (McMillen et al., 2009). Cette tendance est observée dans la plupart des pays industrialisés et s'étend désormais aussi aux pays en voie de développement. Elle ne semble pas faire de distinction et touche toutes les tranches d'âges et tous les milieux sociaux. Même si sa prévalence varie d'un pays à un autre, 300 millions d'individus sont classés obèses et plus d'un tiers sont résidents dans les pays en voie de développement (WHO, 2000; Ralf, 2007). Autre donnée alarmante, la surcharge pondérale, ainsi que l'obésité chez les enfants est une véritable épidémie internationale, en effet, approximativement 22 millions d'enfants de moins de 5 ans en souffrent à travers le monde (Deckelbaum et Williams, 2001).

L'obésité résulte d'une perte chronique de l'équilibre entre l'apport et la dépense énergétiques et l'influence environnementale, combinée à la prédisposition génétique conduisant irrémédiablement au gain de poids (Hofbauer, 2002; Satpathy et al., 2008).

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité infantile est de 25% alors qu'en Europe, elle varie entre 14 et 19% marquant ainsi son évolution dans les sociétés de consommation (Flegal et al., 2001; Lobstein et al., 2003). Qualifiée de véritable épidémie comme cité précédemment, l'obésité infantile touche aussi bien les filles que les garçons (Lecerf, 2005). L'augmentation de l'obésité serait probablement en rapport avec les changements de mode de vie liés à une sédentarité accrue et à des facteurs nutritionnels susceptibles de jouer un rôle dès la première enfance (Tounian, 2004; Newnham et al., 2009).

Ces chiffres ne se cantonnent malheureusement pas qu'aux pays industrialisés, une augmentation du nombre d'obèses dans les pays en voie de développement et surtout dans ceux touchés par une occidentalisation abrupte et donc par un changement du régime alimentaire et du mode de vie est tout aussi alarmante (Deckelbaum et Williams 2001).

Qu'en est-il dans un pays en développement comme l'Algérie qui n'a pas atteint son autosuffisance alimentaire et qui est toujours confronté à la sous alimentation de certaines de ses couches sociales ? L'Algérie, comme les autres pays du Maghreb, n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes (Kermali, 2003). Une étude de l'indice de masse corporelle (IMC) montre que 15% de la population Algérienne présente une obésité (Kermali, 2003).

Au Maroc et en Tunisie, l'obésité touche 13 à 14% de la population (El Hafidi et al., 2004; Ben Slama et al., 2002). Cependant, les données sur l'obésité infantile ne sont pas clairement établies dans notre pays. Une étude menée dans l'Est algérien sur la population urbaine montre que la prévalence du surpoids incluant l'obésité est de 21,5%, et que pour les enfants scolarisés 15,9% sont en surpoids seul et 5,6% en obésité franche (Oulamara et al., 2006). Quelques évaluations locales estiment que 5 à 10% des enfants scolarisés sont obèses dans la région de Tlemcen (résultats non publiés). L'obésité représente dans ce cas l'un des phénomènes générés par les changements socio-économiques en Algérie de nos jours, l'évolution de notre environnement et de notre mode de vie. En effet, les consommations alimentaires ont évolué ces dernières décennies, notamment chez les enfants, au profit d'aliments denses et de boissons sucrées. D'autre part, la généralisation de l'usage de la voiture, les activités professionnelles sédentaires, le développement des loisirs d'écran chez les adultes comme chez les enfants ne sont que quelques exemples d'un environnement incitant à une sédentarité croissante. Dans ce contexte évolutif, l'obésité, qui résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques, peut être envisagée comme une résultante des changements de mode de vie. Mais il faut souligner que l'obésité est sous l'influence d'énormément de facteurs incluant l'hérédité, les facteurs environnementaux et comportementaux (Burrows et al., 2001). La prévention de l'obésité est une priorité nationale de santé publique.

Il est donc nécessaire de s'interroger sur ses causes pour tenter d'en ralentir la progression. Une étude de recherche des facteurs associés à l'obésité infantile et à ses conséquences sur l'état de santé est d'un grand intérêt dans la région de Tlemcen. En effet, malgré une prévalence élevée de l'obésité infantile, aucun projet de dépistage dans l'Ouest du pays n'est réalisé à ce jour.

Selon les statistiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'obésité représente 3 à 8% des dépenses de santé dans le monde (Levy, 1995). En effet, les conséquences sanitaires de l'obésité sont multiples pouvant être somatiques ou psychologiques avec une augmentation de la mortalité précoce (Reilly et al., 2008).

L'obésité constitue un facteur de risque pour le développement de plusieurs maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et respiratoires, et certaines formes de cancer, altérant profondément la qualité de vie (Viner et al., 2005; Villela et al., 2009).

D'autres maladies métaboliques chroniques telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, la résistance à l'insuline et les dyslipidémies sont regroupées sous le nom de syndrome métabolique, constituant une collection de facteurs cardiométaboliques et sont une conséquence naturelle de l'obésité (Roberts et Sindhu, 2009).

Le syndrome métabolique est étroitement lié à la perte de l'équilibre entre la production et l'inactivation des espèces oxygénées réactives qui, à faibles concentrations, jouent un rôle important dans de multiples systèmes physiologiques, mais à fortes concentrations induisent un

dysfonctionnement cellulaire. L'obésité est aussi caractérisée par une augmentation de l'activité des radicaux libres et une réduction des défenses antioxydantes, marquant ainsi un stress oxydatif évident (Roberts et Sindhu, 2009). Ce dernier peut être défini par une perturbation de la production des radicaux libres et la capacité antioxydante de l'organisme (Skalicky et al., 2009).

Les enfants obèses deviendront dans la majorité des cas des adolescents puis des adultes obèses, qui auront toutes les chances de développer les maladies chroniques et de voir leur espérance de vie réduite (Burke, 2006). Il faut préciser que l'obésité, chez l'enfant, est associée à des troubles orthopédiques, respiratoires, métaboliques et endocriniens qui s'aggravent avec l'âge (Aggoun et al., 2002; Rosen et Klibanski, 2009). Les premiers troubles sont généralement hormonaux; l'hormone impliquée dans l'obésité est la leptine. Cette cytokine dérivée des adipocytes ne fait pas qu'informer le cerveau sur la quantité d'énergie stockée, mais est aussi impliquée dans le métabolisme énergétique, dans la reproduction, dans le métabolisme osseux et dans l'immunité. Une totale déficience en leptine est rare, une déficience partielle est plus souvent rencontrée, mais une hyperleptinémie, indiquant un état de résistance à la leptine est très fréquente chez les obèses (Basdevant et Ciangura, 2007).

L'impact psychosocial de l'obésité doit également être pris en considération. Elle influe négativement sur l'estime de soi, l'intégration puis l'évolution sociale (Birch, 1998 a et b; Cortese et al., 2005).

A côté de ces conséquences métaboliques et psychologiques, l'obésité est aussi associée à un syndrome inflammatoire avec modification du système immunitaire (Das, 2001). En effet, des travaux récents démontrent que le processus immunologique incluant les défenses de l'organisme est affecté par le statut nutritionnel. De plus, la perturbation chronique positive entre l'apport et les dépenses énergétiques menant invariablement vers une obésité, peut influencer les réponses immunitaires humorales et spécifiques (Marti et al., 2001). Ces anomalies sont bien établies chez l'adulte.

Cependant, à l'inverse de l'adulte, l'existence parallèle d'un stress oxydatif et d'anomalies immunologiques et leur rôle dans l'apparition des pathologies chroniques ne sont pas encore élucidés chez l'enfant obèse. Ainsi, une meilleure analyse des anomalies métaboliques, immunologiques et du statut antioxydant chez les enfants obèses est nécessaire pour apprécier le risque dans le but d'une intervention précoce et d'une amélioration du pronostic de l'obésité infantile.

Chez l'adulte, les relations entre perturbations métaboliques et la masse adipeuse restent statistiquement très liées, même si le lien réel est parfois difficile à déterminer (Wu et al., 2009). Le plus simple est alors de s'intéresser à la période de l'installation du tissu adipeux.

Cela nous mène parfois à la vie intra utérine de l'enfant, car il est maintenant clairement établi que le risque d'obésité dans la vie d'adulte est sujet à une programmation durant la vie gestationnelle (Shankar et al., 2008). Cela est dû au poids de la mère durant la grossesse : plus il augmente et plus l'enfant présente un risque d'être obèse avec pour première complication, une hypertension artérielle (Oken, 2009). Quoique des études épidémiologiques suggèrent qu'un faible poids de naissance (≤ 2.5 Kg) combiné à une croissance néonatale lente augmentent le risque du syndrome métabolique, en particulier l'obésité et le diabète (Williams et al., 2009).

Quel que soit le facteur étiologique, toutes les études précédentes montrent clairement que l'obésité infantile expose à des complications métaboliques très variées.

La compréhension de l'étiologie de l'obésité ainsi que des mécanismes physiopathologiques sont donc importantes dans le but de permettre le développement de thérapies nécessaires au contrôle de l'obésité infantile et de ses complications à court et à long terme.

Afin de mieux comprendre la physiopathologie du développement de l'obésité infantile, et d'avoir une définition plus précise de ses effets sur le métabolisme, le système immunitaire et sur le statut oxydant/antioxydant, ce travail de thèse de doctorat a plusieurs objectifs :

1. Une recherche de l'obésité infantile en milieu scolaire dans la région de Tlemcen, avec une recherche des interrelations entre obésité infantile, facteurs prédictifs (environnementaux ou génétiques), combinés à la recherche des déterminants nutritionnels (consommation alimentaire, comportement, activité physique), et socioéconomiques suite à des enquêtes menées auprès des enfants et des parents.
2. Une caractérisation des marqueurs précoces du risque de l'obésité infantile, en l'occurrence, une analyse des modifications du métabolisme (lipides, glucides et protéines), du statut oxydant/antioxydant (pouvoir antioxydant total, hydro peroxydes, protéines carbonylées, vitamines A, C et E, enzymes antioxydantes, oxydation in vitro des lipoprotéines) et celle du système immunitaire (prolifération in vitro des lymphocytes, interleukines).

Le but final et global de cette thèse de doctorat est d'améliorer les programmes de prévention et de traitement de l'obésité infantile et obtenir une réduction de sa prévalence et de ses complications à long terme.

**ETAT ACTUEL
DU SUJET**

I. Définition de l'obésité infantile

L'obésité est généralement définie comme une accumulation excessive ou anormale de graisse dans le tissu adipeux. La cause sous-jacente est liée à une balance énergétique positive conduisant au gain de poids : en somme, l'individu mange plus de calories qu'il n'en dépense.

Les mesures de cette masse grasse peuvent être effectuées par différentes méthodes, les unes simples comme l'épaisseur des plis cutanés et d'autres bien plus complexes: mesures isotopiques, densitométrie, impédance électrique et imagerie, ce qui raréfie leur utilisation (Basdevant et Ricquier, 2003). Pourtant, une mesure simple permet de définir si le poids est « idéal »: l'Indice de Masse Corporelle (IMC) appelé également indice de Quetelet (IQ) et Body Mass Index (BMI) en Anglais, qui relie le poids à la taille de l'individu. L'IMC est un outil utile, utilisé en routine par le corps médical et les autres professionnels de la santé pour estimer la prévalence de la dénutrition, de la surcharge pondérale et de l'obésité chez l'adulte. Il se calcule en divisant le poids corporel (en kg) par la taille (en mètre) au carré (kg/m^2) (Basdevant et Ricquier, 2003; Charles, 2003). La surcharge pondérale et l'obésité sont caractérisées respectivement par un IMC supérieur à 25 et à 30 (Whitlock et al., 2008).

Chez l'enfant, la définition de l'obésité se heurte à des difficultés. Les variations physiologiques de l'adiposité au cours de la croissance ne permettent pas de définir une valeur unique de référence (Cole et al., 2000; Rolland-Cachera, 2004). Le comité d'experts de l'OMS recommande l'utilisation des courbes d'IMC présentes dans les carnets de santé en fonction de l'âge et du sexe (WHO, 2000). L'IMC est choisi pour évaluer l'adiposité. Pratique d'utilisation, son évolution reflète bien celle de la masse grasse au cours des âges et il est lié à l'augmentation de la morbidité et mortalité à long terme (Bolzan et al., 1999). Le statut pondéral de l'enfant peut être évalué à partir de plusieurs types de courbes : celles du poids selon l'âge ou du poids selon la taille (WHO, 1995, Whitlock et al., 2008).

La corpulence, évaluée par l'indice de Quételet ou indice de masse corporelle ($\text{poids}/\text{taille}^2$), variant au cours de la croissance, l'interprétation du caractère normal ou pathologique du niveau d'adiposité doit se faire en tenant compte de l'âge de l'enfant. Il existe diverses courbes de référence de la corpulence :

Courbes de corpulences françaises : Etablies en 1982, à partir des données françaises de l'étude internationale de la croissance, des courbes de référence de l'IMC (Rolland-Cachera et al., 1982) puis révisées en 1991 (Rolland-cachera et al., 1991). La France a été suivie par de nombreux pays en Europe, et par les Etats-Unis. L'obésité a pu ainsi être définie dans chaque pays à partir des centiles (97^e centile) les plus élevés de la distribution.

Courbes de l'organisation mondiale de la santé (OMS) : Le comité OMS d'experts sur l'utilisation et l'interprétation de l'anthropométrie a proposé des définitions de l'obésité chez l'adulte et l'enfant (WHO, 1995). Pour l'adulte, ce comité recommande l'utilisation de l'IMC, les valeurs de 25 et 30 kg/m² définissant les degrés 1 et 2 de surpoids. Ces seuils ont été établis à partir de données statistiques reliant les valeurs de l'IMC aux taux de mortalité. Pour les enfants, l'OMS recommande d'utiliser les courbes du poids selon la taille jusqu'à 10 ans, puis les courbes de l'IMC ainsi que les plis cutanés.

Références de L'international Obesity Task Force (IOTF) : En 2000, l'IOTF a élaboré une nouvelle définition de l'obésité chez l'enfant utilisant des courbes de l'IMC établies à partir de données recueillies dans six pays disposant de données représentatives (Cole et al., 2000). Les seuils définissant le surpoids et l'obésité sont constitués par les centiles IOTF C-25 et IOTF C-30, qui aboutissent respectivement aux valeurs de 25 et 30 kg/m² à 18 ans.

Les nouvelles courbes du Center for Disease Control (CDC) : Le CDC a publié en 2000 les nouvelles courbes de référence américaines (Kuczmarski et al., 2000). Elles ont été établies à partir d'échantillons plus importants et plus récents (à l'exception des courbes du poids et de l'IMC, établies sur des données plus anciennes, en raison de l'augmentation trop importante de l'obésité ces dernières années). De nouvelles méthodes statistiques ont été utilisées, et pour la première fois, des courbes d'IMC ont été ajoutées à l'ensemble de courbes de référence.

En Algérie, comme dans la plupart des pays du Maghreb, les courbes du poids/taille utilisées sont celles des carnets de santé, basées sur les courbes de corpulences françaises. Contrairement aux seuils de l'IOTF qui ne définissent que l'excès pondéral, les courbes françaises et celles du CDC comportent des rangs de centiles, allant du 3^e au 97^e centile, ce qui permet d'évaluer la zone de déficit pondéral, de normalité et d'excès pondéral. Les courbes de l'IMC publiées par le CDC peuvent être utilisées dans les pays ne disposant pas de données nationales. Les seuils IOTF sont destinés essentiellement à évaluer la prévalence de l'obésité dans les études épidémiologiques. L'utilisation de cette définition internationale permet de faire des comparaisons entre différentes études et différents pays. Lorsque l'on compare les différents seuils, on observe que les centiles définissant le surpoids établi par l'IOTF sont proches du 97^e centile des références françaises. C'est pourquoi on doit utiliser le terme « surpoids » lorsque l'on utilise le 97^e centile des références françaises (Rolland-Cachera et al., 2002).

Le tracé individuel des courbes de corpulence permet de prédire le risque d'obésité à l'âge adulte. Les courbes IMC montre que la courbe augmente jusqu'à un an, puis diminue. La remontée de la courbe qui survient en moyenne à partir de 6 ans est appelée rebond d'adiposité (Rolland-Cachera et al., 1984 ; Bhave et al., 2004 ; Diamon et al., 2008). L'âge du rebond d'adiposité est corrélé à l'adiposité à l'âge adulte : plus il est précoce, plus le risque de devenir obèse est élevé. En outre,

plus le rebond est précoce, plus l'âge osseux est avancé et plus le risque d'une ostéoporose précoce et autres problèmes osseux est présent (Rosen et Klibanski, 2009). Le rebond d'adiposité précoce des enfants obèses reflète l'accélération de leur croissance. L'intérêt du rebond d'adiposité comme marqueur prédictif du risque d'obésité a été confirmé par différentes études réalisées dans divers pays (Jahnk et Warschburger, 2008; Taylor et al., 2008; Gardner et al., 2009; Harnack et al., 2009).

II. Distribution de la graisse : des pommes et des poires

L'IMC ne donne pas d'information sur la graisse totale ou sur sa distribution dans l'organisme, un facteur important compte tenu du fait que l'excès de graisse au niveau abdominal a des conséquences néfastes sur la santé.

Une technique de mesure appropriée est la circonférence du tour de taille (Taylor et al., 2008). Celle-ci est indépendante du poids et compose une méthode simple et pratique pour identifier les personnes corpulentes à risque de pathologies liées à l'obésité. Si la circonférence du tour de taille dépasse 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme, c'est le signe d'un excès de graisse au niveau abdominal, ce qui augmente la morbidité, même si l'IMC est relativement correct (Lean et al., 1998).

La mesure du tour de taille divise les individus en 2 catégories : les personnes avec une distribution androïde de la graisse (souvent appelés "pommes"), ce qui signifie que la majorité de leur tissu adipeux est située dans l'abdomen, autour de l'estomac et près de la poitrine, et les expose à un plus grand risque de maladies ; les personnes avec une distribution gynoïde de la graisse (les "poires"), avec un tissu adipeux généralisé sur les hanches, les cuisses et les fesses, sont plus exposées aux problèmes mécaniques (ex. articulations, cuisses). Les hommes obèses sont plus souvent "pommes" que les femmes, d'ordinaire "poires" (Ribeiro et al., 2006).

III. Les origines biologiques et bases moléculaires de l'obésité

III.1. Voies de régulation

à approfondir

Régulation de la masse corporelle, prolifération du tissu adipeux, dépenses énergétiques, prédispositions génétiques, c'est en explorant les formidables mécanismes physiologiques qui se cachent derrière l'alimentation que les chercheurs entrevoient des pistes pour lutter contre l'obésité (Michalik et al., 2000). La balance énergétique chronique inadéquate semble être le facteur clef dans le stress du système (Sumarać-Dumanović et Jeremić, 2009). Un des axes de recherche est alors de comprendre les mécanismes de régulation nerveux et hormonaux qui contrôlent

l'homéostasie - ou équilibre corporelle en s'intéressant au cerveau (Morris et Rui, 2009). À l'âge adulte, le poids corporel ne devrait pas varier de plus de quelques kilos. Mais la plasticité du tissu adipeux, capable de grossir et de fondre facilement, est réellement surprenante. Cette variabilité dépend de messages que les organes périphériques envoient au système nerveux central, plus précisément dans l'hypothalamus, poste de commande de la prise alimentaire (Schwartz et al., 2000 ; Basdevant et al., 2004 ; Tomasi et al., 2009). Ces signaux sont ensuite interprétés par les récepteurs et les neurones de cette structure cérébrale et relayés en retour vers les organes périphériques. Ces boucles de rétroaction permettent au corps de conserver un certain équilibre énergétique. Elles fonctionnent parfaitement pour détecter un déficit, mais certainement moins bien pour repérer un surplus. Elles sont stimulées durant la deuxième partie de la nuit, diminuent leurs activités durant le jour et atteignent leur niveau homéostatique en fin d'après midi (Conrad et al., 2009). Pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des aliments, certains de ces signaux renseignent le système nerveux central sur l'énergie utilisable instantanément (Costentin, 2003). En effet, la découverte d'hormones gastriques capables de réguler la balance énergétique a soulevé un grand intérêt dans la communauté scientifique. Certaines de ces hormones modulent l'appétit et la satiété, en agissant sur l'hypothalamus essentiellement. En général, les signaux endocriniens générés dans l'intestin ont un effet anorexigène direct ou indirect (via le système nerveux autonome). Seule la ghréline, une hormone gastrique, constamment associée à l'initiation de la prise alimentaire, est définie comme le principal signal orexigène à la fois chez l'humain et dans les modèles animaux (Crespo et al., 2009). D'autres signaux, essentiellement de nature hormonale, sont reliés à l'état des stocks du tissu adipeux. Mais leurs actions sont retardées par rapport aux processus plus spontanés liés à la prise alimentaire.

Essayer de mieux identifier la nature de ces signaux, de comprendre et d'interpréter leurs actions sur les neurones, de vérifier ensuite sur l'animal, si ces voies nerveuses et ces réseaux neuronaux sont bien impliqués dans la régulation de l'homéostasie, sont des pistes vers une lutte contre l'obésité. Les chercheurs dénombrent aujourd'hui trois grands types de signaux. Les signaux nerveux, qui empruntent les voies vagues, se déclenchent lors de l'arrivée des aliments dans l'estomac. Ils détectent par exemple les variations de la glycémie. Les signaux de type métabolique, transmettent directement au cerveau des informations sur l'état des substrats énergétiques lors de l'oxydation du glucose ou de la transformation des acides gras. Enfin, les signaux hormonaux, protéines et peptides telles l'insuline, la leptine ou la ghréline secrétées respectivement par le pancréas, le tissu adipeux et l'estomac, informent les neurones de différentes zones de l'hypothalamus du bilan énergétique du corps. Ces mêmes neurones participent également à la régulation de la prise alimentaire (Bauer et al., 2009). Certains incitent à la satiété et d'autres, au contraire, invitent à s'alimenter (figure 1).

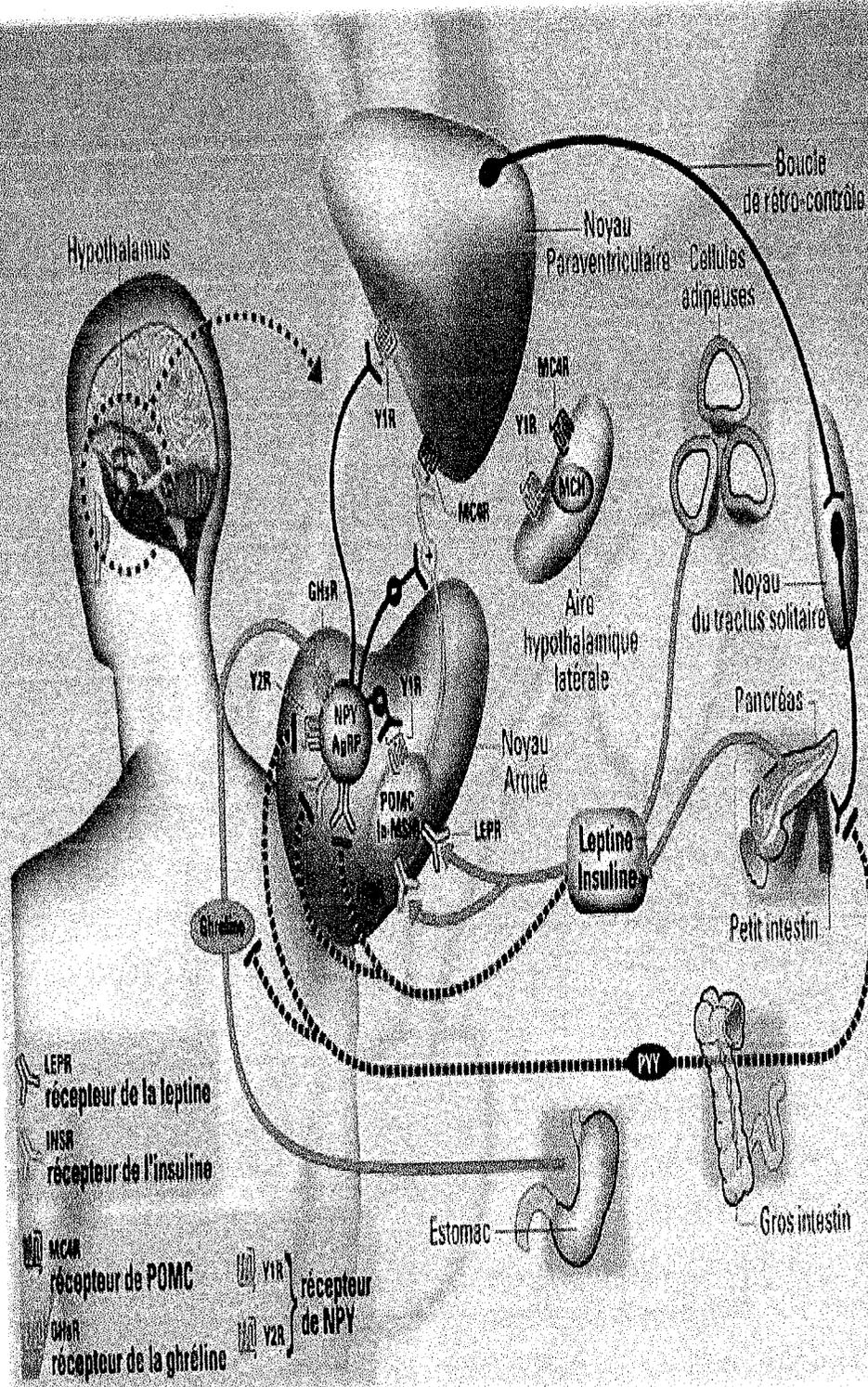
Plusieurs chercheurs identifient et caractérisent les systèmes neuronaux et les gènes qui sont activés lors de la prise alimentaire (Schwartz et al., 2000; Dubern et al., 2001). On incrimine souvent des gènes, car leur variation dans les voies hypothalamiques contribue à une susceptibilité à l'obésité chez l'humain et le modèle animal. Pourtant, le débat reste ouvert car beaucoup de gènes hypothalamiques candidats ne sont pas très concluants (Van Viley-Ostaptchouk et al., 2009).

Par ailleurs, on a alors commencé à comprendre que des substances chimiques, appelées peptides comme le peptide Melanine Concentrating Hormone (MCH) et son opposé fonctionnel alpha Melanine Stimulating Hormone (MSH), pouvaient influencer, chez les mammifères, la prise alimentaire lorsqu'elles sont produites dans l'hypothalamus (Fan et al., 1997). Le clonage du gène *ob* a permis de mettre en évidence la leptine et les neuropeptides qu'elle régule dans le cerveau (Friedman et al., 1998). Les scientifiques ont alors commencé à hiérarchiser ces substances. Elles ont été classées en deux catégories : les substances orexigènes, qui stimulent la prise alimentaire et les substances anorexigènes, qui l'inhibent. Au total, plus d'une centaine de neuropeptides sont aujourd'hui identifiés. L'ensemble de leur action commence à être connu. En dehors de la prise alimentaire, ils jouent un rôle dans la physiologie du sommeil, de la vigilance et du stress. Ils participent également au circuit de la récompense, ce qui explique la sensation de plaisir que l'on éprouve à manger. L'identification de chaque neuropeptide ouvre la voie à celle du récepteur correspondant, donc à la possibilité de l'inhiber ou au contraire de l'activer. À partir de là, l'objectif des chercheurs et des pharmacologues est de trouver des molécules qui agissent soit sur les voies orexigènes, soit sur les voies anorexigènes (Michalik et al., 2000; Pagotto et al., 2008).

Il serait possible de trouver des antagonistes qui puissent bloquer certains récepteurs et aider ainsi les obèses à moins ressentir la sensation de faim.

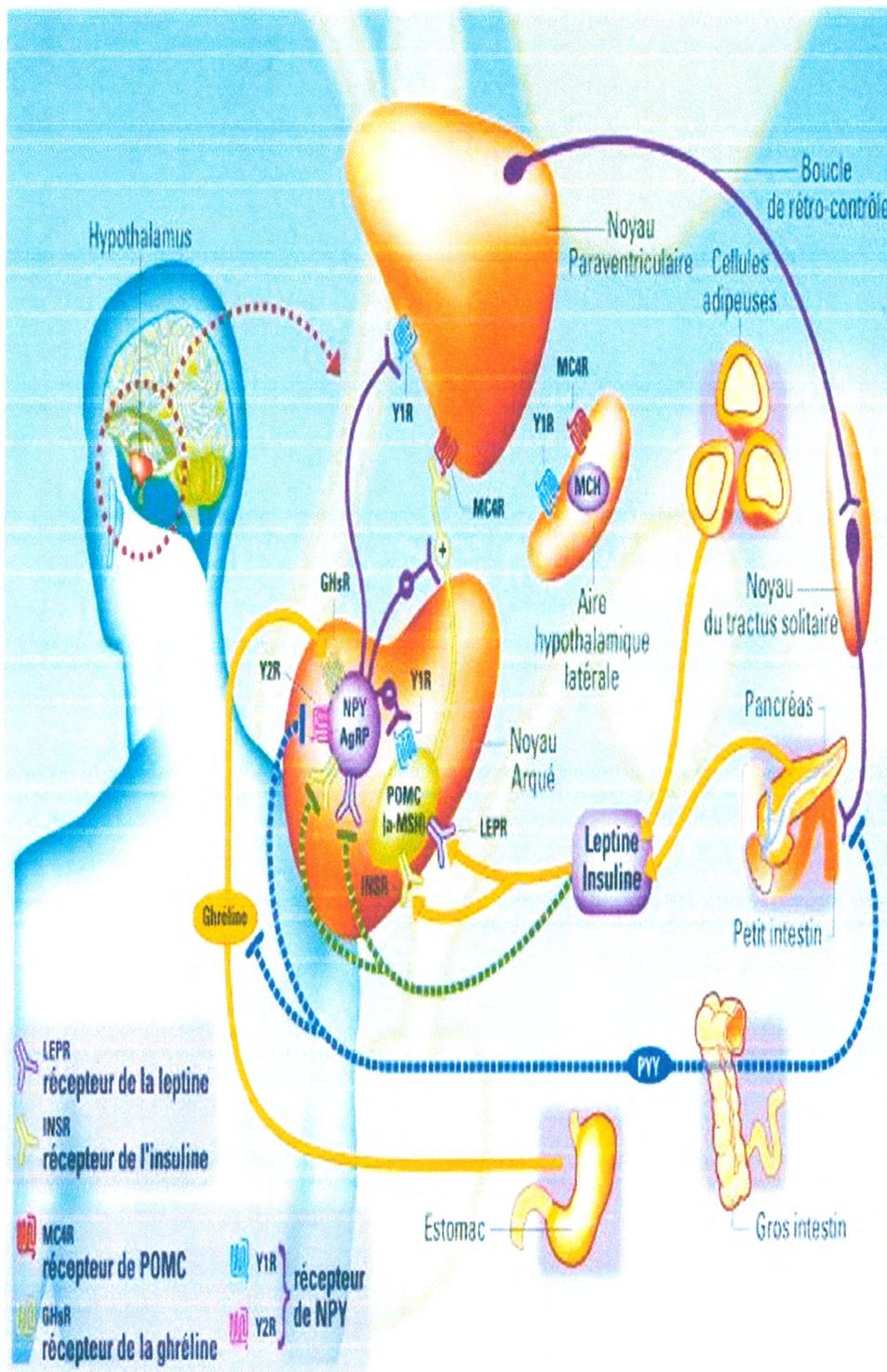
III.2. Quand le tissu adipeux entre en piste

Il y a trente ans, les scientifiques pensaient que le tissu adipeux était un sac à stocker la graisse. Aujourd'hui ils s'aperçoivent que ce tissu adipeux est un organe des plus ingénieux, avec des fonctions endocrines, une plasticité anatomique et physiologique. Ceci a généré plusieurs études qui lient les événements en début de vie aux altérations structurales et fonctionnelles à long terme du tissu adipeux (Mostyn et Symonds, 2009). L'obésité altère les fonctions métaboliques et endocrines du tissu adipeux, ce qui mène à la libération d'acides gras, d'hormones et de molécules pro inflammatoires qui contribuent à associer l'obésité à des complications (Weisberg et al., 2001). Le tissu adipeux humain se développe *in utero* et après la naissance (Mostyn et Symonds, 2009). On sait aujourd'hui qu'il restera mobilisable tout au long de la vie d'un individu. Il se forme à partir de cellules dites pré adipocytes. En cas de besoin, ces cellules sont capables de se transformer - phase



Les lignes en pointillé indiquent les principaux effets hormonaux inhibiteurs et les lignes pleines, les effets stimulateurs de la prise alimentaire. Le noyau arqué, le noyau paraventriculaire et aussi l'aire de l'hypothalamus latérale (pour ce dernier, les liaisons avec les autres noyaux hypothalamiques ne sont pas encore parfaitement connues) contiennent chacun des neurones capables de stimuler ou d'inhiber la prise alimentaire. Appelés neuropeptides (Neuropeptide Y, Proopiomelanocortin - POMC -, Melanin Concentrating Hormone - MCH - et son opposé fonctionnel, Melanocyte Stimulating Hormone - alphaMSH...), ils jouent le rôle de neuromédiateur du comportement alimentaire dans l'ensemble des noyaux hypothalamiques impliqués. La sécrétion des neuropeptides est stimulée notamment par l'arrivée dans le sang de peptides/hormones issus du tractus gastro-intestinal et du tissu adipeux (Insuline, leptine, ghreline). Des boucles de rétro-contrôle permettent de transmettre en retour des informations aux organes périphériques. De plus, grâce à des connexions avec des structures situées à l'avant du cerveau (lobe frontal), l'hypothalamus dispose d'autres informations de type sensoriel, gustatif ou liées à l'apprentissage, à la mémoire ou aux phénomènes de récompense.

Figure 1 : Principales voies de régulation de la satiété et de la prise alimentaire dans l'hypothalamus (Sousa et al., 2009)



Les lignes en pointillé indiquent les principaux effets hormonaux inhibiteurs et les lignes pleines, les effets stimulateurs de la prise alimentaire. Le noyau paraventriculaire et aussi l'aire de l'hypothalamus latérale (pour ce dernier, les liaisons avec les autres noyaux hypothalamiques ne sont pas encore parfaitement connues) contiennent chacun des neurones capables de stimuler ou d'inhiber la prise alimentaire. Appelés neuropeptides (Neuropeptide Y, Proopiomelanocortin - POMC -, Melanin Concentrating Hormone - MCH - et son opposé fonctionnel, Melanocyte Stimulating Hormone - alphaMSH...), ils jouent le rôle de neuromédiateur du comportement alimentaire dans l'ensemble des noyaux hypothalamiques impliqués. La sécrétion des neuropeptides est stimulée notamment par l'arrivée dans le sang de peptides/hormones issus du tractus gastro-intestinal et du tissu adipeux (Insuline, leptine, ghréline). Des boucles de rétro-contrôle permettent de transmettre en retour des informations aux organes périphériques. De plus, grâce à des connexions avec des structures situées à l'avant du cerveau (lobe frontal), l'hypothalamus dispose d'autres informations de type sensoriel, gustatif ou liées à l'apprentissage, à la mémoire ou aux phénomènes de récompense.

Figure 1 : Principales voies de régulation de la satiété et de la prise alimentaire dans l'hypothalamus (Sousa et al., 2009)

dite de différenciation - pour devenir des adipocytes. Ce sont ces derniers qui accumulent les lipides sous forme de triglycérides. Ils mettent alors en route toute une machinerie de gènes et d'enzymes pour effectuer la lipogenèse dans le tissu adipeux. Lors d'un excès de lipides, les adipocytes grossissent et s'hypertrophient (Galic et al., 2009). Lorsqu'ilsaturent, ils recrutent des pré adipocytes qui entrent à leur tour en différenciation. Et ainsi de suite et c'est comme cela que l'on a une hyperplasie (Ailhaud et al., 2008). Les cellules graisseuses peuvent alors proliférer pratiquement sans limite dans toutes les parties du corps, car le tissu adipeux est la plus grande source d'énergie de l'organisme (Galic et al., 2009). Premier effet vicieux, les adipocytes possèdent des moyens pour préserver leur graisse. Lors d'un régime, ils vont envoyer au cerveau des messages d'alerte pour ne pas perdre leur gras. [Autre problème de fond, le développement du tissu adipeux est un phénomène irréversible: les adipocytes, une fois créés, peuvent se vider, mais ne disparaissent jamais, car ils ne possèdent pas de dispositif de mort programmée, l'apoptose (Zelickson et al., 2009).

III.3. La nutrition en cause

Les chercheurs ont, depuis de nombreuses années, établi un lien entre les lipides alimentaires et la formation d'adipocytes, donc de la masse graisseuse. Les acides gras naturels se comportent comme de véritables hormones actives sur les pré adipocytes (Moussavi et al., 2008). Tous les acides gras n'ont pas la même puissance pour stimuler le développement du tissu adipeux, certains dits spécifiques ont le pouvoir d'affecter le métabolisme cellulaire, modifiant ainsi l'équilibre entre l'oxydation d'autres acides gras et la lipogenèse (Galgani et al., 2008).

Les acides gras sont stockés sous forme de triglycérides. Ils sont soit saturés, mono insaturés ou poly-insaturés. Ces derniers concernent notamment les acides linoléique et alpha linoléique dont les métabolites sont très importants pour les membranes de nos cellules et pour la maturation de nos neurones. Il en existe deux séries: les oméga 6 (acide linoléique) et les oméga 3 (acide alpha linoléique), acides gras dits essentiels car le corps est incapable de les synthétiser (Das, 2006). Ils doivent donc absolument être présents dans l'alimentation. L'acide arachidonique issu de l'acide linoléique et son métabolite, la prostacycline, favorisent la différenciation des pré adipocytes en adipocytes et contribuent ainsi au développement du tissu adipeux (Pérez-Matute et al., 2007). L'acide linoléique que l'on trouve dans les huiles végétales accentuerait ainsi la prise de poids. L'obésité infantile, qui selon des études épidémiologiques se manifeste aujourd'hui de plus en plus tôt, dès la petite enfance, n'est pas incriminée à la sédentarité, la télévision ou les fast-foods. A ce stade c'est la qualité nutritionnelle qui est en cause (Rolland-Cachera et Potier de Courcy, 2003; Demmelmaire et al., 2006; Laningan et Singhal, 2009) induisant l'obésité à l'âge adulte et le

syndrome métabolique. L'évolution des taux des acides gras oméga 3 et oméga 6 dans le lait maternel depuis l'après-guerre montre que le taux d'oméga 3 est resté stable, alors que le taux d'oméga 6 a triplé. On estime les besoins en acide linoléique dans l'alimentation à 6%. Aujourd'hui, le lait maternel en contient 18 %. La mère transmet précocement à son enfant le résultat de sa mauvaise alimentation (Li et al., 2003; Singhal, 2007). Les différences qualitatives dans la nature des lipides ingérés ont évolué au cours des décennies en faveur de ceux qui favorisent le développement du tissu adipeux notamment les acides gras saturés et polyinsaturés n-6 (Ruiz – Rodriguez et al., 2009).

III.4. Accentuer l'activité cellulaire

Plusieurs chercheurs travaillent également sur le tissu adipeux, et plus précisément, sur les différences entre les deux types d'adipocytes qui le composent: les adipocytes blancs qui stockent les graisses pour résister au jeûne et les adipocytes bruns qui sont capables d'oxyder les graisses et de les transformer en chaleur (Lowell et al., 2000; Galic et al., 2009). Tous les mammifères sont pourvus des deux types d'adipocytes, localisés dans des sites distincts du corps. Pourtant, il a été démontré qu'ils sont présents simultanément dans plusieurs points, et cette cohabitation a mené au concept d'organe adipeux (Cinti, 2009). Chez les animaux, les adipocytes bruns sont très importants pour lutter contre le froid ou pour réchauffer leur corps lors du réveil qui suit l'hibernation. Mais chez l'homme, ce tissu n'existe pratiquement plus, sauf chez le bébé à la naissance où il semblerait prêt à fonctionner comme une sécurité dans le cas d'un refroidissement brutal (Budge et al., 2009).

Cependant, de récents travaux réalisés chez les rongeurs montrent que le tissu adipeux brun pourrait aussi contribuer à la thermogenèse alimentaire. Chez des souris obèses, on a remarqué en effet la faible activité de ce tissu (Lowell et al., 1997). Mais qu'en est-il chez l'homme? Est-il encore actif? Chez certaines populations qui vivent dans le froid, en Europe ou en Amérique du Nord, des adipocytes bruns ont été mis en évidence (Au-Yong et al., 2009; Saito et al., 2009). Mais favorisent-ils pour autant l'oxydation des acides gras? La question est ouverte et reste une piste intéressante pour le traitement de l'obésité. En effet, il n'est pas inenvisageable un jour de mettre au point des molécules qui puissent accélérer la combustion énergétique. Chez un adulte, avec une activité régulière et un poids corporel constant, la totalité des calories alimentaires est dissipée sous forme de chaleur. 60% de ces calories sont oxydés par les cellules qui ont besoin d'énergie pour vivre, se multiplier, bouger et accomplir leurs tâches. Mais si le corps ne dépense pas les 40% restant, le poids s'accroît. Les molécules carbonées - glucose, acides gras et acides aminés - produisent, lors de leur transformation, de la chaleur et de l'ATP, molécule riche en énergie.

L'énergie de l'ATP est ensuite utilisée par les cellules. Un excès d'ATP favorise le stockage d'énergie sous forme de graisses. Or les adipocytes bruns ont un rendement très faible en ATP et brûlent leurs graisses contrairement aux autres cellules. C'est pourquoi une piste thérapeutique actuelle est la recherche de molécules qui favorisent l'oxydation et réduisent légèrement le rendement en ATP dans les muscles par exemple. De telles molécules auraient peut-être une action anti-obésité. Une autre piste de recherche est de favoriser la population des adipocytes bruns au détriment de celle des adipocytes blancs (Frühbeck et al., 2009; Lefterova et Lazar, 2009).

III.5. Les molécules « signal »

- *La leptine*, du grec *leptos* qui signifie mince, une hormone produite principalement par les adipocytes du tissu adipeux blanc, est un élément important de la régulation du métabolisme des lipides et du glucose (Friedman et al., 1998)(figure 2). Elle est l'hormone de satiété (elle réduit l'appétit), et donc intervient dans le contrôle de la masse grasse en modulant la prise alimentaire et la dépense d'énergie (Basdevant et Ciangura, 2007).

Chez la souris, plusieurs mutations affectant le fonctionnement de cette hormone ont été identifiées. Ces animaux ont un comportement hyperphagique, souffrent d'obésité, développent une insulino-résistance sévère, présentent des défauts de croissance et de fertilité, ainsi qu'une dépense énergétique réduite. La leptine chez les rongeurs, agit via les récepteurs hypothalamiques pour inhiber l'appétit et augmenter la thermogenèse (Fam et al., 2007; Jéquier, 2009). Bien que rares chez l'homme, des mutations du gène codant pour la leptine (Montague et al., 1997) ou son récepteur (Clement et al., 1998) ont également été découvertes chez des patients souffrant d'obésité.

Chez certains obèses, il peut exister une déficience en leptine mais ceci est exceptionnel car elle circule d'autant mieux que la masse grasse augmente, elle lui est proportionnelle. Le plus souvent, il y a un trouble de sa pénétration dans le cerveau ou une anomalie des récepteurs OB et un excès de sécrétion du neuropeptide Y (NPY) qui, lui, favorise la prise d'aliments. La déficience congénitale en leptine chez l'homme est exceptionnelle mais, quand elle existe, l'administration de leptine a des effets remarquables, elle réduit l'obésité, l'hyperphagie et favorise le déclenchement de la puberté si elle est retardée (Basdevant et Ciangura 2007) (Figures 3 et 4).

En revanche, le facteur fortement corrélé à sa perturbation est le poids de naissance (Mantzoros et al., 2009). En effet, que les bébés naissent macrosomiques (Giapros et al., 2007) ou hypotrophes (Martinez-Cordero et al., 2006), ils développeront une adiposité, compliquée par une insulino-résistance et l'hormone incriminée est la leptine perturbée trop tôt dans la vie de l'individu (Iniguez et al., 2004) même si d'autres études tendent à dissocier ces faits (Diamon et al., 2008).

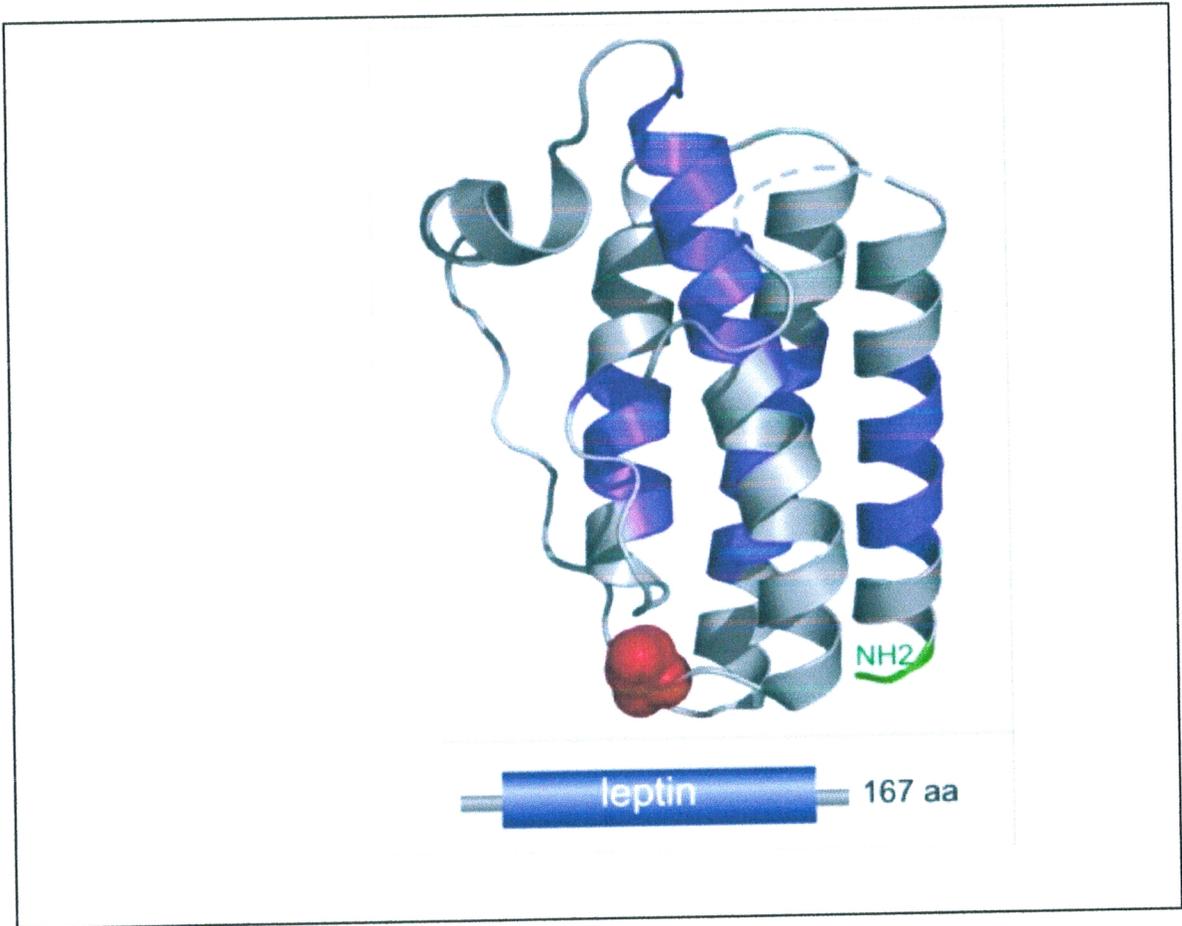


Figure 2 : Structure de la leptine (Sousa et al., 2009)

La leptine est aussi étroitement liée au métabolisme lipidique, à la maintenance de l'inflammation du tissu adipeux et aux comorbidités liées à l'obésité (Lago et al., 2009).

Actuellement, nous n'avons que très peu de données sur les mécanismes sous-jacents de la normalité d'un poids malgré de grandes prises alimentaires, et encore moins pourquoi certains demeurent minces malgré leur environnement propice à l'obésité. Les travaux sur la signalisation de la leptine indiquent que les manipulations par lesquelles son action est exacerbée, réduisent l'appétit, donc une réduction de cette hormone prédispose à l'obésité (Morrison, 2008). En effet, la leptine est fréquemment considérée comme une hormone permettant de diminuer la masse du tissu adipeux. Elle agit sur la prise alimentaire à la fois grâce à ses propriétés anorexigènes, et /ou en augmentant la dépense énergétique. Cependant, il est possible que l'action principale de la leptine ne soit pas de diminuer la masse adipeuse, mais qu'elle représente plutôt un signal permettant de préserver un stock suffisant d'énergie sous forme de graisse (Rosenbaum et Leibel, 1999). La quantité de leptine circulante, corrélée à la masse de tissu adipeux, est le reflet de l'état de ce stock. Or, la variation de la quantité relative de leptine produite par les cellules adipeuses est beaucoup plus sensible à la baisse qu'à l'augmentation de poids. Une diminution importante de la leptinémie lors d'une perte de poids signifierait donc une réduction des réserves d'énergie, et aurait pour conséquence une adaptation de l'organisme, en vue d'un retour à des quantités suffisantes de réserves (Sousa et al., 2009) (figures 5,6).

Une équipe française formée de cliniciens nutritionnistes et de généticiens a découvert une nouvelle anomalie génétique dans l'obésité portant sur le récepteur de la leptine. La leptine circulante véhicule des informations à l'hypothalamus concernant le taux d'énergie stockée dans le tissu adipeux, de manière à diminuer l'appétit et influencer la dépense énergétique.

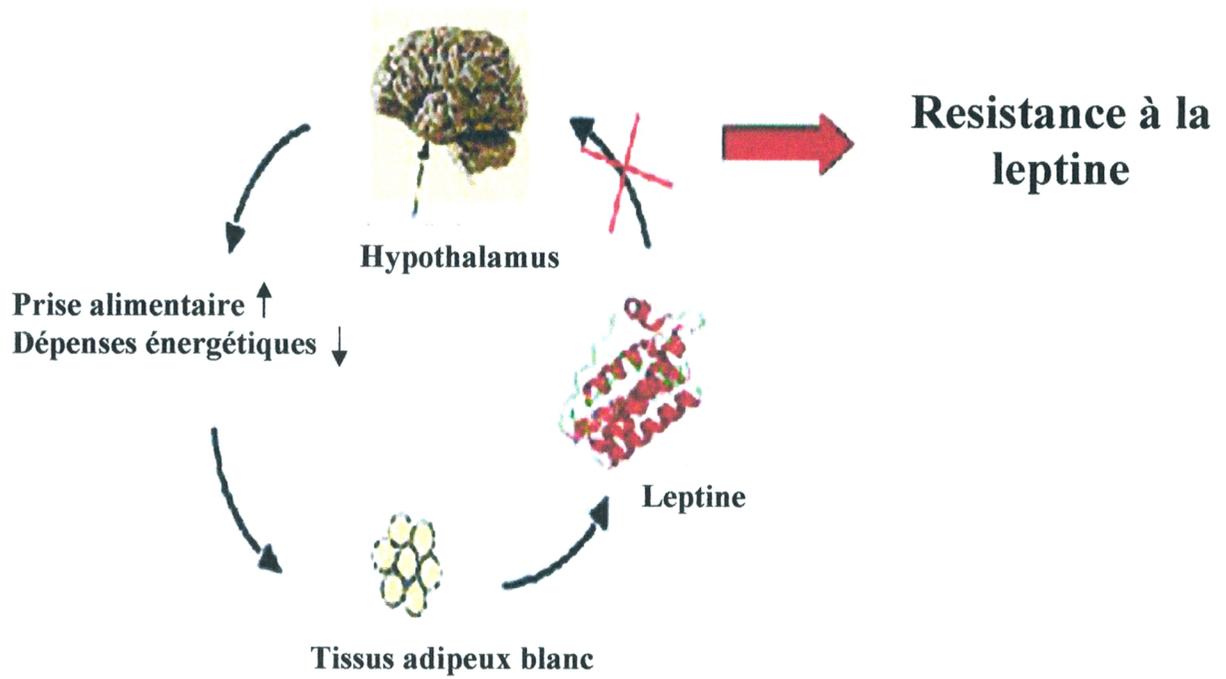
Actuellement beaucoup d'études montrent que cette hormone est également impliquée dans plusieurs processus physiologiques et même dans le remodellement osseux. La leptine agit via des récepteurs de leptine distribués de manière ubiquitaire ce qui explique ses rôles pleiotropiques (Sousa et al., 2009)

Les cliniciens et les généticiens ont porté leur étude sur une famille présentant une obésité massive associée à des taux de leptine très élevés. La leptine est produite par le gène OB. Elle agit au niveau du cerveau en se fixant sur un récepteur spécifique : la protéine OB-R produite par le gène DB. Un taux normal de leptine réduit l'appétit et agit comme un « frein » envers la nourriture. En revanche, on a pu constater que la plupart des sujets obèses ont des taux élevés de leptine en proportion de l'augmentation de leur masse grasse, suggérant plutôt une « résistance » à l'action centrale de cette hormone, et donc une anomalie au niveau des voies de signalisations hypothalamiques de la leptine (Basdevant et Ciangura, 2007).

**Synthèse dans les adipocytes, mais
aussi dans ovaire, utérus, placenta,
mamelle**



Figure 3 : Principaux rôles de la leptine (Diamon et al., 2008)



La quantité de leptine secrétée est proportionnelle à la masse du tissu adipeux blanc

→ Les obèses deviennent résistants à la leptine

Figure 4 : Obésité et résistance à la leptine (Basdevant et Cingura, 2007).

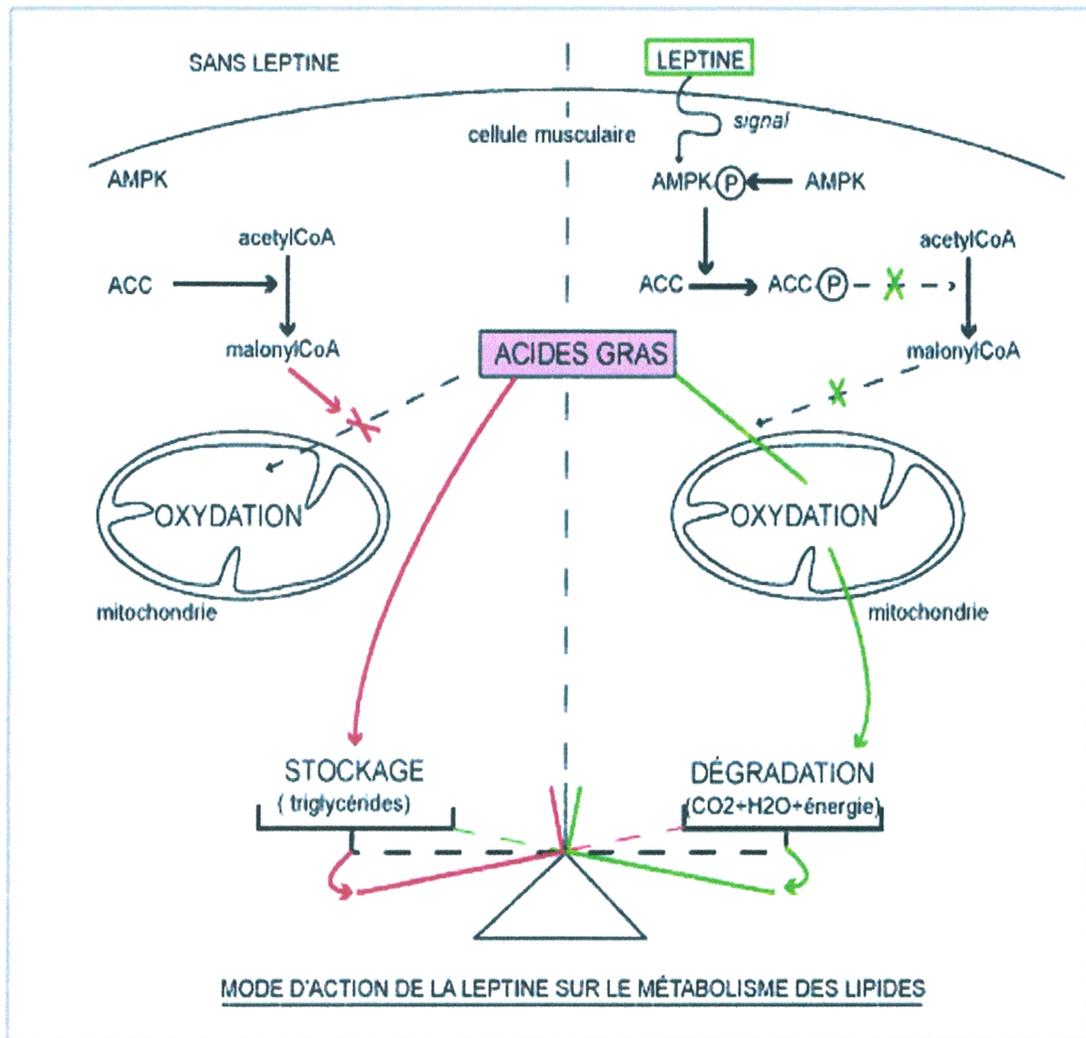


Figure 5 : Métabolisme des lipides en présence et en absence de la leptine (Sumarac-Dumanović et Jeremić ,2009)

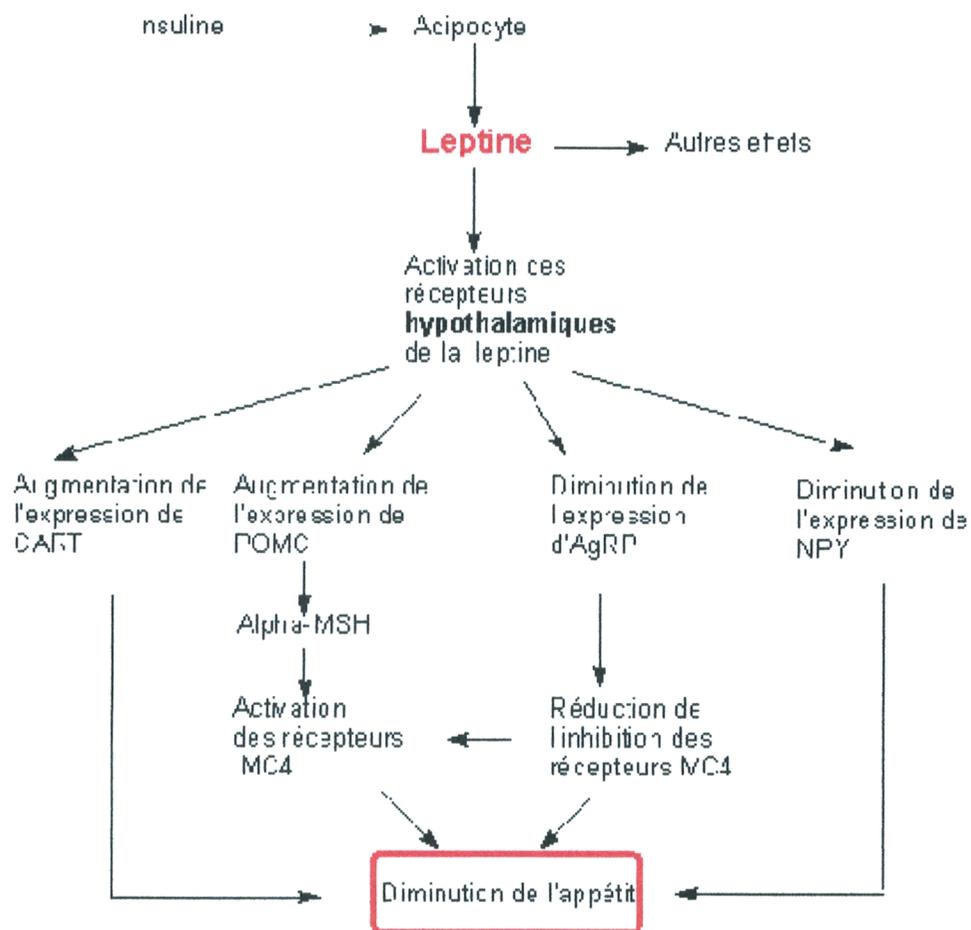


Figure 6 : Voies de régulations de la leptine (Basdevant et Cingura, 2007).

α -MSH : melanocortine ; NPY : neuropeptide Y ; POMC : Proopiomelanocortine ; MC4 : récepteur hypothalamique 4 de la melanocortine ; CART : cocaïne and amphetamine regulated transcript ; AgRP : agouti related protein.

Un taux de leptine trop élevé a donc une action inverse et n'agit plus comme un frein sur la nourriture ; elle devient inefficace (Morris et Rui, 2009). Une mutation du gène récepteur de la leptine dans une famille dont trois enfants souffrent d'obésité massive (poids supérieurs à 130kg) très précoce est associée à un impubérisme, un retard statural lié à une insuffisance thyroïdienne (Anonyme, 2009). Ces résultats montrent pour la première fois qu'un gène, comme OB, impliqué dans l'action de leptine, peut être responsable de certaines obésités de l'enfant.

-Le facteur FIAF (fasting induced adipose factor), également décrit sous le nom de PGAR (PPAR γ angiopoietin related) ou HFARP (hepatic fibrinogen/angiopoietin-related protein), a été identifié plus récemment, chez l'homme et la souris (Kim et al., 2000; Kersten et al., 2000). Cette glycoprotéine, apparentée au fibrinogène et aux angiopoïétines, est produite essentiellement par les tissus adipeux blanc et brun, le placenta, et en quantité moindre par le foie. Il s'agit d'une protéine sécrétée, et sa présence dans le plasma suggère qu'elle pourrait avoir une fonction endocrine. Le gène codant pour cette protéine est une cible de PPAR α dans le foie (Kersten et al., 2000), et de PPAR γ dans des adipocytes en culture (Yoon et al., 2000).

La quantité de FIAF présente dans le plasma augmente en période de jeûne, et décroît lorsque les animaux sont soumis à un régime riche en graisse (Kersten et al., 2000). Ce résultat est renforcé par l'observation d'une augmentation de l'expression de FIAF dans le tissu adipeux blanc chez des souris soumises à une période de jeûne, le taux de départ étant rétabli après un apport de nourriture. En outre, dans les tissus adipeux blanc et brun, le transcrit de FIAF est présent en quantité deux à trois fois supérieure chez des souris obèses ob/ob ou db/db (Yoon et al., 2000). La fonction de la protéine FIAF est encore inconnue. Cependant, chez la souris, sa présence dans le plasma, ainsi que la régulation de son expression en fonction de l'état nutritionnel suggèrent fortement que cette protéine pourrait participer aux mécanismes de maintien de l'équilibre énergétique (Dutton et Trayhurn, 2008) La régulation de son expression étant inverse de celle de la leptine, il est également tentant d'imaginer que FIAF pourrait avoir une fonction endocrine complémentaire de celle de la leptine.

III.6. Les organes et tissus effecteurs de l'équilibre énergétique : importance des PPARs

Les organes ou les tissus effecteurs impliqués dans le maintien de l'équilibre énergétique sont principalement les tissus adipeux blanc et brun, le foie, le muscle squelettique et le pancréas. Les mécanismes par lesquels les signaux provenant du système nerveux central sont transmis à ces organes périphériques sont encore loin d'être élucidés. Ces organes effecteurs sont aussi capables de se transmettre des signaux et de communiquer directement, sans que le système nerveux central ne

soit nécessairement impliqué. Les peroxysomes proliferator-activated receptors (PPARs) sont de la famille des récepteurs nucléaires activés par les molécules de nutriments et leurs dérivées. Ils sont au centre des mécanismes permettant de réguler l'équilibre énergétique, et en particulier le métabolisme des lipides, au niveau des organes et tissus périphériques ainsi que dans l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et l'athérosclérose (Duan et al., 2009).

Les PPAR forment une famille de trois récepteurs, PPAR α , β (δ) et γ (respectivement NR1C1, NR1C2 et NR1C3), qui appartiennent à la classe des récepteurs nucléaires. L'isotype PPAR α est exprimé surtout dans le tissu adipeux brun et le foie, ainsi que dans le rein, le cœur et le muscle squelettique. PPAR γ , dont il existe deux isoformes γ 1 et γ 2, est présent majoritairement dans le tissu adipeux blanc, et en quantité moindre dans le colon et les organes lymphoïdes. PPAR β est quant à lui exprimé dans tous les tissus (Karpe et Ehrenborg, 2009). Si les fonctions biologiques de PPAR β dans le contrôle de la balance énergétique sont encore peu connues à l'heure actuelle, de nombreuses observations permettent de souligner les rôles opposés et complémentaires de PPAR α et PPAR γ dans la régulation du métabolisme lipidique. PPAR α , dont la fonction est étudiée essentiellement dans les hépatocytes, contrôle un ensemble de gènes impliqués dans diverses étapes du catabolisme des lipides, telles que le transport des acides gras à travers les membranes, leur transport intra cytoplasmique, et leur oxydation microsomale, peroxisomale et mitochondriale. PPAR γ , à l'inverse de PPAR α , contrôle positivement des gènes impliqués dans la lipogénèse et fait partie intégrante du processus de différenciation adipocytaire (Rosen et al., 1999) (figure 7). Plus récemment, PPAR β est apparu comme un acteur potentiel de la cascade de différenciation adipocytaire (Kawada et al., 2008).

Lorsque la quantité moyenne d'énergie absorbée est supérieure à la quantité moyenne d'énergie consommée, l'excédent est mis en réserve dans le tissu adipeux blanc (triglycérides) et le foie (glycogène). L'excès de stockage sous forme de lipides dans le tissu adipeux blanc, caractéristique de l'obésité, fait intervenir à la fois une augmentation de la taille (hypertrophie) et du nombre (hyperplasie) des adipocytes. PPAR γ est un élément-clé dans ce processus, qui régit à la fois la différenciation du tissu adipeux blanc et la lipogénèse. Deux observations ont initialement suggéré le rôle de PPAR γ dans la différenciation des adipocytes : la première est l'expression élevée de ce récepteur dans le tissu adipeux blanc, et la deuxième est l'augmentation de l'expression de PPAR γ dans des lignées cellulaires pré-adipocytaires, qui précède celle de marqueurs de différenciation adipocytaire (Desvergne et al., 2009). Chez les sujets obèses, l'expression de PPAR γ 2 est plus importante dans le tissu adipeux blanc (Vidal-Puig et al., 1997), et un régime alimentaire pauvre en calories abaisse l'expression de PPAR γ 2 dans ce tissu, suggérant que cet isoforme est particulièrement impliquée dans le contrôle de la fonction adipocytaire. Ces résultats soulignent le

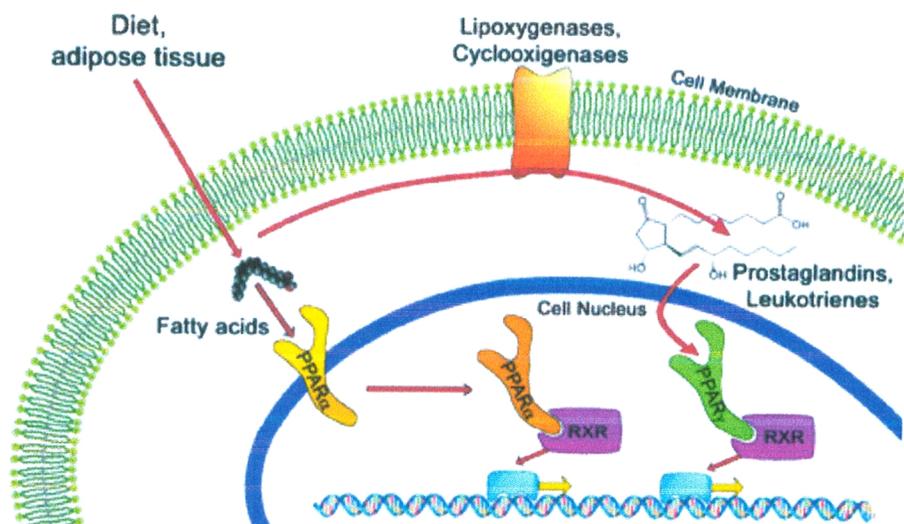


Figure 7 : Action des PPARs (Karpe et Ehrenborg, 2009)

PPAR α : catabolisme des lipides et transport des acides gras à travers la membrane.

PPAR γ : hyperplasie et différenciation des adipocytes.

rôle clé de PPAR γ dans la stimulation du stockage de lipides dans le tissu adipeux blanc, et vont de pair avec les conséquences des mutations de ce gène observées dans certaines populations.

Les adipocytes produisent de la leptine, proportionnellement à la quantité de triglycérides stockés, et cette production par le tissu adipeux blanc est contrôlée négativement par PPAR γ .

L'insulino-résistance est un trouble métabolique complexe, due à un défaut d'efficacité de l'insuline. Il en résulte une faible utilisation du glucose par les tissus périphériques (tissu adipeux, foie, muscle squelettique), et ce malgré la présence d'une quantité importante d'insuline dans la circulation sanguine. L'obésité d'une part, l'hyperlipidémie d'autre part, sont des facteurs prédisposant à cette affection, puisque l'obésité est présente dans plus de 80% des cas de diabète de type II. Chez l'homme, l'existence de mutations dans le gène PPAR γ est corrélée avec des variations dans la sensibilité à l'insuline, en association ou non à l'obésité. Une mutation ayant pour conséquence un gain d'activité de PPAR γ a été identifiée chez trois patients souffrant à la fois d'obésité et de diabète insulino-résistant (Ristow et al., 1998). A l'inverse, et de façon contradictoire, des mutations conduisant à une perte d'activité de PPAR γ sont associées soit à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (Deeb et al., 1998), soit au développement d'un diabète insulino-résistant (Barroso et al., 1999). Bien que ces mutations soient rares, elles confirment que PPAR γ participe à la régulation de la sensibilité à l'insuline chez l'homme (Russell, 2005).

Le syndrome d'insulino-résistance met bien en évidence les liens existants entre les métabolismes des lipides et celui du glucose, où l'insuline semble être un agent clé du dialogue entre ces voies métaboliques. Il paraît donc important de ne pas restreindre l'analyse du syndrome de l'obésité au tissu adipeux et aux PPAR γ , mais plutôt de l'élargir à celle d'une plate-forme physiologique, dans laquelle le foie agit comme un régulateur de la production de substrats énergétiques, le tissu adipeux comme lieu de réserve des graisses, le muscle et le cerveau étant des sites majeurs d'utilisation de ces sources d'énergie.

Les interactions entre ces tissus sont en partie contrôlées par l'insuline. L'augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie stimule le stockage du glucose tout en diminuant sa production dans le foie. Elle joue également un rôle important dans le métabolisme des lipides, puisqu'elle stimule le stockage des triglycérides dans le tissu adipeux blanc, ainsi que la synthèse des acides gras et des triglycérides en agissant sur des enzymes lipogéniques. De plus, l'insuline serait capable, non seulement d'augmenter l'expression de PPAR γ dans le tissu adipeux blanc, mais aussi de stimuler l'action adipogénique de PPAR γ . Enfin, l'insuline exerce également un contrôle négatif sur l'expression de PPAR α dans le foie.

IV. Les facteurs favorisant l'obésité

La genèse de l'obésité est un phénomène complexe. En effet l'obésité est sous l'influence de nombreux facteurs incluant l'hérédité, les facteurs environnementaux et les déséquilibres d'ordre nutritionnel, métabolique, psychologique et social. Les principaux facteurs de risque sont :

IV.1. Facteurs nutritionnels

L'obésité, qui est une maladie polygénique à forte composante environnementale, s'installe lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses. Mais il faut également prendre en compte le rôle des macronutriments en termes de bilan ou de balance, en distinguant les lipides des autres nutriments, car ils ont des effets particuliers sur les mécanismes de régulation de la composition corporelle (Riuz-Rodriguez et al., 2009). Le caractère hyperlipidique de l'alimentation est un facteur de risque de l'obésité, chez l'enfant comme chez l'adulte (Demmelmaire et al., 2006; Moussavi et al., 2008).

La prise alimentaire est le versant comportemental de la régulation du métabolisme énergétique et de l'équilibre nutritionnel (Basdevant, 2004). Il faut noter que les facteurs alimentaires interviennent à 3 niveaux :-L'excès d'apport quantitatif - L'excès d'apport qualitatif - Les troubles de la prise et du comportement alimentaire (Harris, 2008).

En effet, le comportement alimentaire a aussi d'autres significations, qu'elles soient hédoniques, symboliques ou sociales (Guy-Grand et Le Barzic, 2000). L'acte alimentaire s'inscrit en effet dans un contexte (lieu, compagnie (seul, en famille,...), devant la télévision et/ou à table,...), une temporalité (durée et fréquence des repas), ainsi qu'une régularité (saut de certains repas, homogénéité des prises d'un jour à l'autre,...), sans en oublier la structure, entrée, plat principal, dessert qui varie d'un individu à l'autre. Pour pouvoir avoir une idée exacte de la prise alimentaire de chacun, des questionnaires internationaux sont dûment remplis par les enquêteurs.

IV.1.1. Les questionnaires alimentaires

Selon leur type, ceux-ci servent en général de support pour évaluer également différents traits des comportements alimentaires. Quatre méthodes principales sont repertoriées : les carnets alimentaires, les rappels de 24 h, les questionnaires de fréquence et l'histoire diététique (Livingstone et Robson, 2000; McPherson et al., 2000). Lorsque l'enfant enquêté a moins de 10-11 ans, c'est en général un parent (ou un proche) qui est impliqué dans le recueil, avec l'aide de l'enfant.

IV.1.1.1. *Les carnets alimentaires*

Dans les carnets alimentaires, les sujets enquêtés notent de manière prospective tous les aliments et boissons au fur et à mesure de leur consommation. La base temporelle correspond à plusieurs jours, qui ne sont pas forcément séquentiels (en général 3, 5 ou 7 jours).

L'avantage est que le remplissage des carnets a lieu de manière concomitante à l'acte alimentaire et ne fait donc pas appel à la mémoire. Mais au fur et à mesure des jours, une lassitude est souvent remarquée ainsi qu'un changement dans l'alimentation vu que certains sujets tendent à modifier leur alimentation pour mieux correspondre aux standards nutritionnels.

IV.1.1.2. *Le rappel de 24h*

Le rappel de 24h porte sur l'alimentation des dernières 24 heures. Il permet d'enregistrer les différents moments de prise, les différents items consommés, ainsi que leurs quantités (en grammages, grâce aux mesures ménagères). Un rappel de 24h peut être répété plusieurs fois afin de mieux prendre en compte la variabilité intra-individuelle des consommations alimentaires. L'avantage de ce procédé est qu'il est posé aux sujets à l'improviste et n'induit par conséquent pas de changements dans les consommations alimentaires (de la veille). De même que c'est l'enquêteur qui enregistre l'information, ce qui allège le travail que doit fournir le sujet enquêté, conduisant à une meilleure adhésion. Par contre cette méthode fait appel à la mémoire, ce qui peut être problématique chez l'enfant, tant pour le souvenir des aliments consommés que pour celui des quantités. De plus, cet outil ne permet pas d'évaluer les consommations habituelles. Enfin, le mode d'administration du questionnaire impliquant une interaction avec un enquêteur, cela peut induire les sujets à biaiser leur déclarations, afin de mieux se rapprocher des standards nutritionnels (ce qui est moins probablement le cas avec des méthodes auto-administrées).

IV.1.1.3. *Les questionnaires de fréquence*

Il s'agit d'une autre méthode rétrospective pour déclarer ses consommations. Les sujets enquêtés déclarent leur fréquence habituelle de consommation pour différents items prédéfinis en fonction des objectifs de l'étude (aliments, groupes d'aliments ou boissons).

La base temporelle sur laquelle porte les questions de fréquence peut être le jour, la semaine, ou le mois. Pour les questionnaires de fréquence quantitatifs ou semi-quantitatifs, des informations concernant la taille des portions consommées sont également collectées.

Même si ces questionnaires permettent de mesurer la consommation habituelle du sujet enquêté pour différents items, cette méthode fait plus appel à la mémoire que la précédente d'où une surestimation des consommations souvent observée ce qui la raréfie chez les enfants.

IV.1.1.4. *L'histoire diététique*

L'histoire alimentaire est une autre méthode rétrospective de recueil des consommations alimentaires habituelles. La période de référence est plus longue : elle peut être le mois, le semestre, l'année, voire plusieurs années. Les fréquences moyennes de consommation pour différents aliments ou groupes d'aliments sont rapportées par les sujets, repas par repas, ainsi que les quantités habituellement consommées. Les avantages et inconvénients de cette méthode sont similaires à ceux évoqués pour les questionnaires de fréquence.

D'autres questionnaires sont utilisés tels que : le semi-quantitative food-frequency questionnaire (FFQ), the 'Australian Child and Adolescent Eating Survey' (ACAES), qui ont été développés pour les enfants d'Australie âgés entre 9 et 16 ans. Ils leur sont donnés à remplir en double avec un intervalle de 5 mois pour une meilleure surveillance et sont calqués sur le 'food records' (FRs) comme référence de décorticage mais les logiciels utilisés par la suite, requièrent une grande maîtrise de l'outil informatique (Watson et al., 2009).

Le nourrisson, qui a une alimentation uniforme, va en grandissant être confronté progressivement à l'extrême diversité de l'alimentation de l'adulte. Des phénomènes de conditionnement lui permettent d'associer les caractéristiques sensorielles d'un aliment aux signaux physiologiques qui en suivent l'ingestion. Cet apprentissage concerne les goûts, les mécanismes de l'appétit et du rassasiement, comme le plaisir de manger (Harris, 2008).

IV.1.2. *Alimentation dans la petite enfance*

La période de la petite enfance est importante pour l'apprentissage des comportements futurs. Elle a certainement un rôle propre, comme le suggère le rebond d'adiposité précoce relevé chez la plupart des obèses (vers 3 ans en moyenne au lieu de 6 ans chez les enfants normo-pondéraux) (Rolland-Cachera et al., 2002; Taylor et al., 2008; Veldhuis et al., 2009). Le rôle protecteur de l'allaitement maternel a été souligné par plusieurs études (Bergmann et al., 2003; Singhal, 2007). Pour les sujets qui avaient bénéficié d'une durée d'allaitement supérieure à 6 mois, le risque de surpoids diminuait de plus de 30 % et le risque d'obésité de plus de 40 %. Ces études ont montré une relation dose-effet entre la durée de l'allaitement et la prévalence de l'obésité chez l'enfant. Ces résultats constituent un argument pour encourager l'allaitement maternel. Par ailleurs, des données issues des modèles animaux et humains montrent que les conditions nutritionnelles et métaboliques durant la gestation peuvent provoquer des modifications de poids corporel à la naissance qui, associées à des perturbations des systèmes neuropeptidergiques, peuvent être précurseurs du développement de l'obésité (INSERM, 2000; Davey Smith et al., 2007). La proportion des différents macronutriments consommés au début de la vie pourrait influencer la constitution d'une obésité. Ainsi, dans les

préparations pour nourrissons (laits infantiles de premier âge), une proportion trop importante d'acides gras polyinsaturés n-6 pourrait favoriser la formation en excès de cellules adipeuses, alors que les acides gras polyinsaturés n-3 naturellement contenus dans le lait maternel peuvent moduler le poids (Moussavi et al., 2008; Scholtens et al., 2009).

La composition du lait maternel se modifie en permanence pour répondre aux besoins. Il est pauvre en protéines et riche en graisses, parce que ces dernières sont indispensables pour la maturation du cerveau, composé pour plus de 50 % de lipides. Les laits maternisés industriels sont, eux, calqués sur le lait des femmes, mais en général plus riches en protéines (le nutriment « bâtisseur ») et moins en lipides (le nutriment réputé engraisseur). Cependant, un excès relatif en protéines semble être l'une des causes d'obésité infantile. L'augmentation de la ration protéique entraîne en effet une multiplication des cellules graisseuses, elle est en effet visible aux alentours de l'âge de 7 ans (Günther et al; 2007).

La période périnatale mérite des recherches approfondies pour identifier les facteurs alimentaires pouvant avoir des conséquences à long terme. L'importance de cette période dans la constitution d'une obésité pourrait expliquer les résultats peu encourageants des interventions destinées à des âges plus tardifs.

IV.1.3. Adaptation de la prise alimentaire

L'enfant est capable de réguler la quantité d'aliments qu'il consomme en fonction de leur densité énergétique et de ses besoins. Birch (1998a) a mis en évidence les capacités d'ajustement immédiat et d'ajustement conditionné de jeunes enfants âgés de 3 à 5 ans. Ceux-ci se sont montrés capables de maintenir un apport énergétique constant au cours d'un même repas dont on faisait varier les modalités. Les enfants de 2 à 5 ans ont la faculté d'adapter leur prise alimentaire de façon à équilibrer leur bilan énergétique sur une période de quelques jours (Nicklaus, 2009). Les coefficients de variation de l'énergie ingérée variaient de 33,6 % d'un repas à l'autre mais seulement de 10 % d'un jour à l'autre au cours des 6 jours pendant lesquels les enfants pouvaient consommer *ad libitum* des aliments qu'ils choisissaient (Nicklaus, 2009). Les auteurs constatent qu'il existe des enfants bons régulateurs, capables de modifier rapidement leurs choix alimentaires pour les ajuster à leurs besoins et des enfants moins bons régulateurs, dont l'adaptation est incomplète (Bellisle, 1999). Le rôle de l'apprentissage est probablement capital dans ce domaine et mériterait d'être évalué par des études prospectives (Birch, 1998b). En particulier, les enfants ayant un surpoids sont souvent classés comme moins bons régulateurs et les garçons sont généralement meilleurs que les filles dans ce domaine (Johnson et Birch, 1994). Il est possible que progressivement l'environnement familial et socioculturel exerce une influence défavorable sur les capacités

d'adaptation de l'enfant. La socialisation conduit l'enfant à avoir un comportement alimentaire de moins en moins spontané, en effet les parents jouent un rôle essentiel en fournissant d'une part leurs gènes, et d'autre part en créant l'environnement de l'enfant, ils sont le modèle à suivre (Bellisle, 1999 ; Savage et al., 2007). En d'autres termes, l'enfant utilise moins les signaux physiologiques de la faim et de la satiété pour se conformer aux usages de la vie en société (vider complètement son assiette, manger à heures fixes...).

IV.1.4. Choix et préférences alimentaires

Les goûts et les préférences influencent les choix alimentaires à tous les âges de la vie, mais ils peuvent évoluer avec le temps. Les nourrissons réagissent avec un réflexe gusto-facial évoquant le contentement lorsqu'ils reçoivent un produit sucré. Le goût pour le sucré reste puissant chez le jeune enfant, mais la consommation de produits sucrés varie énormément entre les âges de 2 et 8 ans (Deheeger et al., 1996). Selon Birch (1992), les enfants ont une certaine préférence pour les aliments sucrés et gras, parce qu'ils ont appris à choisir les aliments à densité énergétique élevée pour satisfaire leurs besoins énergétiques. Ils associent la saveur de ces aliments aux signaux physiologiques agréables qui résultent d'un apport énergétique élevé, tout spécialement lorsqu'ils ont faim. Mais rien ne prouve que ce phénomène soit plus marqué chez les sujets à risque d'obésité, il apparaîtrait même que la consommation du lait maternel conduit l'enfant à diversifier son choix de nourriture (Nicklaus, 2009). Néanmoins, il a été récemment montré que le goût des enfants pour les aliments riches en lipides, de même que la consommation alimentaire de lipides de ces enfants, étaient corrélés à l'indice de masse corporelle (IMC) des parents (Fisher et Birch, 1995); l'influence de la famille paraît donc considérable dans le processus des choix alimentaires (Savage et al., 2007). Il s'établit donc au cours de la petite enfance une sorte de hiérarchie dans la sélection des aliments, qui est fortement influencée par l'attitude des parents et plus généralement de l'environnement familial (Birch, 1998b; Savage, 2007). La disponibilité et l'accessibilité des aliments sont essentielles, de même que la notion d'aliment familier. Les stratégies éducatives basées sur le système de punition - récompense peuvent avoir des effets défavorables sur cet apprentissage. Les aliments interdits deviennent encore plus désirables et l'aliment récompense utilisé comme renforçateur voit sa valeur affective augmentée (Fisher et Birch, 1999). Un contrôle trop strict des parents, destiné par exemple à favoriser la consommation de fruits et de légumes et à limiter celle de sucreries, peut avoir l'effet inverse de celui recherché (Fisher et Birch, 1999). L'important est que l'enfant apprenne à ajuster sa prise alimentaire en fonction des signaux internes de faim et de satiété qui le renseignent sur ses besoins (Bellisle, 1999). Proposer une alimentation saine et diversifiée est

donc de la responsabilité des parents, mais l'enfant doit apprendre à choisir quand il peut manger et ce qu'il doit manger (Nicklaus, 2009).

IV.1.5. Modalités des prises alimentaires et risque d'obésité

Les arguments mettant en cause la répartition des apports énergétiques au cours de la journée sont globalement peu convaincants, si l'on considère ces effets indépendamment de leurs conséquences quantitatives sur le bilan énergétique (Mela et al., 1999). Des perturbations du cycle lipogénèse-lipolyse ont été évoquées chez l'animal, mais les mécanismes ne sont pas connus chez l'homme.

Depuis une dizaine d'années, les études se multiplient et montrent qu'un petit déjeuner correct permet d'assurer les apports journaliers adéquats en énergie, macro-et micronutriments. Souvent, le déficit qualitatif et quantitatif du petit déjeuner n'est pas compensé par les autres repas de la journée, chez les enfants et les adolescents en particulier (Merten et al., 2009). Selon diverses études, l'obésité est associée à des apports énergétiques plus faibles au petit déjeuner (Préziosi et al., 1999). Bellisle et al. (1999) ont rapporté dans une étude française que les enfants obèses âgés de 7 à 12 ans mangeaient moins au petit déjeuner que les enfants de corpulence normale (15,7 % *versus* 19 % des apports énergétiques quotidiens) mais plus au dîner (32,5 % *versus* 28,7 %). Le fait a été également décrit chez l'adulte (Mela et al., 1999). Il ne semble pas que le nombre quotidien de repas ait, en tant que tel, un rôle régulateur majeur vis-à-vis du bilan énergétique et de la régulation pondérale.

On connaît mal les effets de la consommation de collations ou de snacks (définis comme une prise alimentaire en dehors des 3 ou 4 principaux repas, le goûter étant souvent considéré comme un vrai repas chez l'enfant) sur la régulation du bilan énergétique (Mela et al., 1999). En revanche, les prises extra-prandiales, qui chez l'enfant se font habituellement sous forme de grignotage, jouent probablement un rôle important dans le bilan énergétique, car elles modifient les signaux de la faim et de la satiété. Elles sont souvent importantes chez l'enfant obèse. Mais le niveau de preuves est faible pour affirmer qu'elles ont systématiquement un effet pathologique. Paradoxalement, les études sur les conduites alimentaires de l'enfant ou de l'adolescent sont rares, à l'exception de celles concernant l'anorexie mentale et la boulimie. Bandini et al. (1999) n'ont pas trouvé que les adolescents obèses consommaient plus d'aliments hypercaloriques et à faible densité nutritionnelle que les autres adolescents. Ces auteurs (Bandini et al., 1999) avaient tenu compte de la sous-déclaration globale des apports énergétiques liés à l'obésité, en ajustant ceux-ci sur les dépenses énergétiques mesurées par l'eau doublement marquée. Ceci n'exclut pas, cependant, que ce type d'aliments (chips, sucreries, sodas, pâtisseries, glaces) soit spécifiquement sous-déclaré par les sujets (Libuda et Kersting, 2009). La cinétique de la consommation des aliments est un paramètre important, quel que soit l'âge. Les enfants obèses d'âge préscolaire mangent souvent plus vite et

mastiquent moins que des enfants de poids normal. La mastication est moins longue, les mastications par bouchée moins nombreuses et la durée des pauses entre bouchées successives plus courte chez les sujets obèses adultes que chez les témoins normo-pondéraux (Bellisle, 1999). Il semble que la vitesse de la prise alimentaire ne diminue pas au cours d'un repas chez les enfants obèses comme cela est observé chez les enfants non obèses ; un trouble du rassasiement pourrait être en cause (Bellisle, 1999).

IV.1.5. Restriction alimentaire cognitive

Le comportement de restriction alimentaire chronique est un sujet majeur de préoccupation (Mela et al., 1999). Il est responsable en effet d'une dérégulation comportementale qui empêche le sujet d'analyser ou d'utiliser de manière physiologique les signaux internes de la faim ou de la satiété. Le sujet « restreint » limite ses apports alimentaires pour perdre du poids dans le but, conscient ou non, de correspondre à l'idéal de minceur qui prévaut dans notre système culturel (Hill et al., 1994), alors que ce même comportement peut avoir des conséquences graves pour sa santé, notamment pour l'appareil cardiovasculaire (Zeybek et al., 2009). Ce comportement de restriction favorise la survenue de troubles du comportement alimentaire (grignotage, compulsions, accès boulimiques) à l'occasion de phénomènes de désinhibition. Il se crée donc un véritable cercle vicieux : restriction – frustration – échappement et désinhibition – prise alimentaire non contrôlée – prise de poids – restriction. L'association désinhibition -restriction pourrait être un élément important dans la transmission familiale de l'obésité, car le fait que la mère ait ce trait de comportement est un facteur de risque d'obésité pour sa fille (Cutting et al., 1999; Gil-Campos et al., 2009).

La figure 8 montre tous les moments favorables à une prise de poids dans la jeune vie de l'individu

IV.2. Facteurs psychologiques

La prise alimentaire peut être influencée par les émotions (Wardle, 1999; Ziegler, 2000) et cette influence pourrait jouer un rôle majeur dès le plus jeune âge dans les transactions nourricières entre la mère et son enfant. L'hypothèse de la « confusion des affects » est le support de ce que l'on peut appeler « l'alimentation émotionnelle » (Wardle, 1999). La mère répond à toutes les demandes de l'enfant par la présentation de nourriture, à tel point que celui-ci devient incapable de faire la différence entre ses besoins affectifs et ses besoins nutritionnels.

Le stress joue aussi un rôle considérable dans le développement de l'obésité même si les études qui lui sont consacrées sont peu nombreuses chez l'adulte comme chez l'enfant (Rosmond et al., 1998).

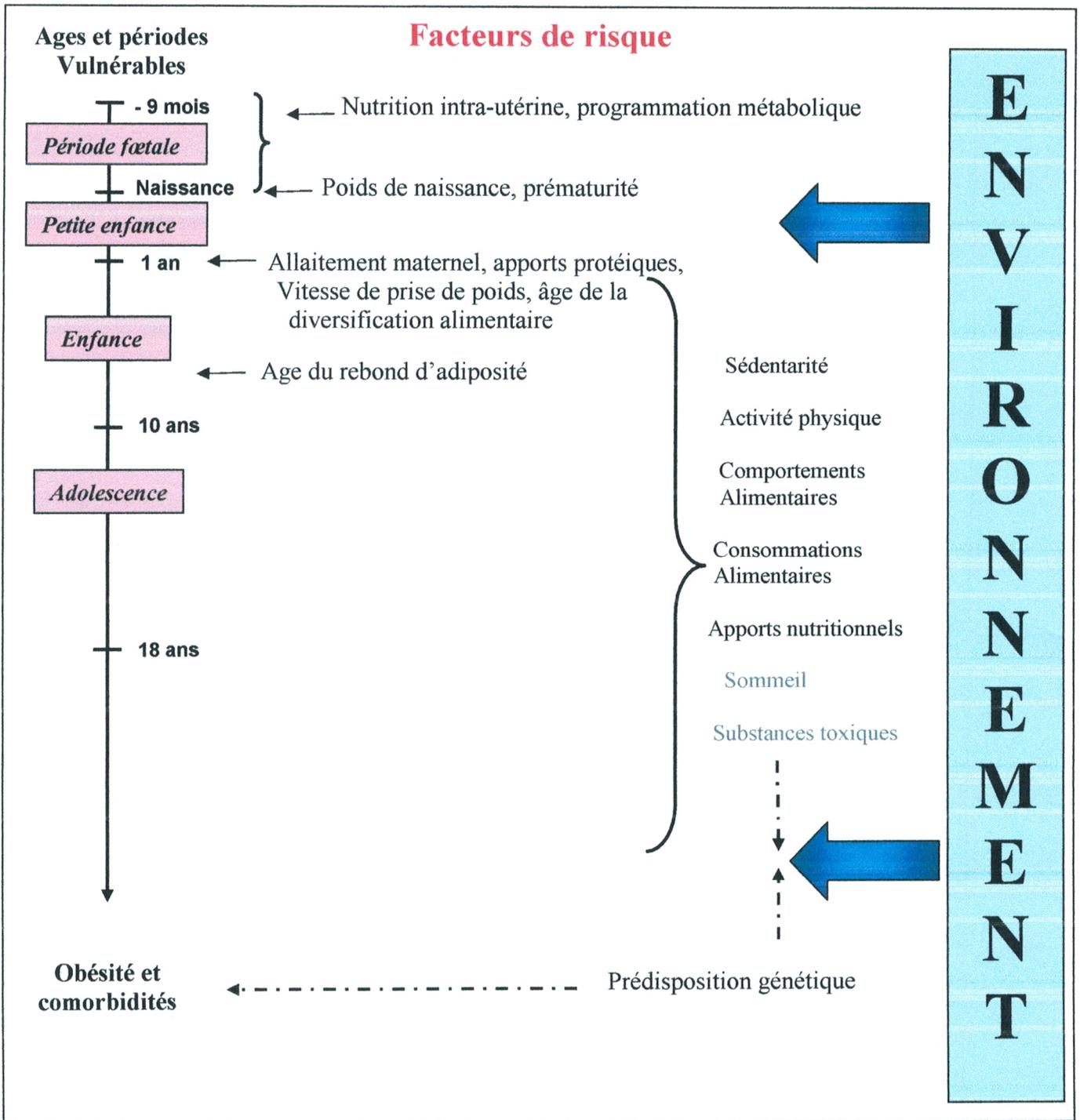


Figure 8. Périodes vulnérables pour le développement du surpoids chez l'enfant et interactions entre divers facteurs de risque (Rodriguez et Moreno, 2006)

Une prise de poids rapide entre l'âge de 7 et 13 ans peut être le révélateur d'un stress psychosocial selon une étude de cohorte suédoise (Hill et al., 2009). L'anxiété et la dépression sont des déterminants importants de l'estime de soi, de l'image corporelle et finalement du comportement alimentaire (Bellisle et al., 1990). Ces troubles sont généralement la conséquence de l'excès pondéral, mais leur rôle dans la genèse de l'obésité mériterait d'autres études, en particulier chez l'adolescent car la culture contemporaine stigmatise les personnes obèses, ce qui donne à l'obésité en plus de ses conséquences médicales un rôle néfaste se traduisant par une grave perturbation du fonctionnement psychosocial (Makara-Studzińska et Zaborska, 2009)

En effet, la prise alimentaire pourrait avoir un effet anxiolytique (Bellisle, 1999) et un effet régulateur sur la thymie (Bellisle et al., 1990). Pendant longtemps, deux troubles du comportement alimentaire ont été dissociés de l'obésité : l'anorexie mentale et la boulimie. Des études récentes démontrent que ces troubles sont dûs au renvoi d'une mauvaise image de soi véhiculée par une surcharge pondérale légère, qui fini souvent soit par une cachexie et mort précoce, soit par une obésité le plus souvent sévère avec de lourdes conséquences (Maximova et al., 2008; Day et al., 2009). De plus, il est probable que certains comportements alimentaires (alimentation impulsive) soient l'expression d'un comportement de dépendance (Wardle, 1999). D'autres études affirment qu'un stress parental et plus précisément maternel en plein grossesse, conduit à un changement du poids de naissance de l'enfant, favorisant une obésité à court et moyen terme (Mueller et Bale, 2006), c'est dire l'importance du stress et ses effets directs et indirects.

IV.3. Rôle de l'activité physique

Quelle que soit la façon d'apprécier le niveau d'activité physique des enfants et même si les résultats restent sujets à critiques, il semble bien exister une association entre l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile et l'évolution actuelle vers une plus grande sédentarité (Bukara-Radujković et Zdravković, 2009).

La modernisation de la société dans la seconde moitié du 20e siècle a réduit les opportunités de pratiquer une activité physique dans la vie quotidienne : utilisation de moyens de transports motorisés, diminution au travail de tâches manuelles demandant un effort physique, développement des appareils électroménagers... Parallèlement, la pratique sportive a connu un fort développement au cours des dernières décennies (Bréchat et al., 2002). Enfin, les loisirs sédentaires tels que la télévision, les jeux vidéo, l'utilisation d'« internet » se sont fortement développés.

A tous les âges de la vie, l'activité physique et sportive constitue un déterminant majeur de l'état de santé des individus et des populations. Même d'intensité modérée, sa pratique régulière diminue la mortalité, augmente la qualité de vie et prévient les principales pathologies chroniques (cancers,

maladies cardio-vasculaires, diabète, ostéoporose et maladies ostéo-articulaires). Elle contribue au maintien du poids corporel et est associée à une amélioration de la santé mentale, en réduisant l'anxiété et la dépression. Chez les jeunes, l'activité physique et sportive a des effets positifs sur le développement physique et psychologique ainsi que sur la vie sociale et relationnelle. Les liens entre pratique sportive et bien-être psychologique sont notamment bien établis. Enfin, l'activité physique et sportive s'inscrit dans un continuum tout au long de la vie, et la pratique juvénile prépare et favorise celle de l'adulte. Les jeux vidéo, les réseaux, et plus globalement les activités sur écran occupent aujourd'hui une place essentielle dans la vie des jeunes. Les effets positifs et négatifs de ces occupations sédentaires sur la santé font encore l'objet de controverses. Mais lorsqu'elles sont trop investies, il est certain que ces activités jouent un rôle non négligeable dans le manque d'activité physique. Elles peuvent également être à l'origine de conduites addictives (Bournot et al., 2009). Salbe et al. (1997), comparant des enfants indiens Pima, dont on connaît la susceptibilité à devenir obèses, âgés de 5 ans à des enfants blancs du même âge, notent que l'activité physique des deux groupes est inférieure de 20 à 30 % à celle recommandée par l'OMS, ce qui en fait à l'évidence des sédentaires. Ils montrent cependant que les jeunes indiens sont significativement plus gros, alors même que la dépense d'énergie totale et la dépense énergétique de repos ne sont pas différentes entre les deux groupes. Actuellement, parmi les stratégies de lutte contre ce fléau, l'intervention au niveau de l'activité physique est primordiale (Kain et al., 2008; Cliff et al., 2009).

La question est : comment définir l'activité physique qui reste un concept très relatif. La dépense énergétique s'établit autour de trois postes principaux: la dépense de repos (environ 2/3 des dépenses totales), la thermogenèse liée au froid et à la phase post-prandiale (moins de 10%) et l'activité physique. Ce dernier poste de dépense présente la plus forte variabilité inter-individuelle. Chez l'enfant s'ajoutent les dépenses énergétiques liées à la croissance, mais elles sont relativement faibles et ne représentent qu'environ 2% des dépenses énergétiques totales en dehors des phases de croissance rapide (première année et adolescence) (Torun et al., 1996). Comme chez l'adulte, les dépenses énergétiques d'un enfant en surpoids sont plus élevées que celles d'un enfant de poids normal. Les trois postes principaux de la dépense énergétique sont concernés : la dépense au repos du fait de l'augmentation de la masse maigre chez le sujet en surpoids (qui accompagne celle de la masse grasse), la thermogenèse post-prandiale en cas d'apports alimentaires plus conséquents ou plus riches en lipides. Ce décalage énergétique entre les sujets obèses et ceux de poids normal (« energy gap ») peut être très important (il peut atteindre par exemple 1000 kcal/j chez les adolescents) (Bouchard, 2008). Enfin, la dépense liée à l'activité physique est fonction croissante de la corpulence (INSERM, 2000; Oppert, 2004).

D'un point de vue global, la mesure de l'activité physique reste particulièrement complexe, même si ces dernières années, différents outils ont été développés à cette fin, comme le questionnaire International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Laure, 2007). Les notions de l'activité et l'inactivité physique sont données dans le tableau 1.

Aux tout premiers âges de la vie, Stunkard et al. (1999) montrent qu'à un an, l'apport d'énergie influence significativement le poids et la composition corporelle de l'enfant, mais ce n'est le cas ni pour l'obésité parentale ni pour la dépense d'énergie totale. Enfin, Levine et al. (1999) ont remis en lumière le concept « d'activité physique non volontaire », le « *fidgeting* » des auteurs anglo-saxons que l'on pourrait traduire par « mouvements spontanés d'agitation », tels que marcher de long en large, croiser, décroiser et balancer les jambes... L'importance de la dépense énergétique liée à ce type d'activité est montrée par mesure directe en chambre calorimétrique, dépense estimée à 100 à 800 kcal/jour. Levine et al. (1999) ont réalisé une mesure de la balance énergétique de 16 volontaires soumis pendant deux mois à un régime excédant de 1 000 kcal/jour les apports énergétiques nécessaires au maintien de leur poids corporel. Le « stockage » d'énergie a varié d'un facteur 1 à 10 suivant les sujets; il était principalement lié à cette activité dite d'agitation, alors que n'entraient en ligne de compte ni modifications du métabolisme de base, ni modifications de la dépense d'énergie liée à la prise alimentaire. Là encore, ce type d'activité physique échappe aux questionnaires et autres agendas et peut expliquer les différences entre sédentaires « vraiment passifs » ou « agités ».

Un des problèmes qui apparaît à l'analyse des études reliant sédentarité et obésité, est le fait qu'elles sont pour la plupart transversales et que les études longitudinales sont rares. Une étude française (Deheeger et al., 1996) a montré un effet favorable de l'activité physique sur la croissance des enfants. Cette étude a également montré que les enfants plus actifs avaient un meilleur équilibre alimentaire: une proportion plus élevée de glucides et plus faible de lipides.

Une étude transversale mise en place pour évaluer les relations entre activité physique et facteurs de risque cardiovasculaire, montre une relation entre inactivité et IMC chez le garçon. Cette étude ne met pas en évidence une telle corrélation chez la jeune fille (Guillaume et al., 1997). Il est à noter que cette étude, menée dans une population essentiellement rurale, remet en cause l'affirmation que la tendance à la sédentarité est un trait essentiellement urbain. Là encore, la télévision semble être la cause de cette évolution. Dans leur analyse descriptive de l'activité physique des adolescents, Pate et al. (1994) constatent une durée de 3 h/jour (c'est-à-dire 21 h/semaine) passées devant la télévision aux États-Unis et au Canada, et concluent que les adolescents restent assez actifs (les garçons plus

Tableau 1 : Définitions de l'activité et l'inactivité physiques (Oppert, 2004)

<p>Activité physique</p>	<p>Tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques qui entraîne une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense énergétique de repos.</p>
<p>Entraînement physique</p>	<p>Activité physique planifiée, structurée, répétée et dont le but est d'améliorer ou de maintenir les capacités physiques d'un individu.</p>
<p>Inactivité physique</p>	<p>Absence d'activité physique déclarée.</p>
<p>Comportement sédentaire</p>	<p>Etat dans lequel les mouvements corporels sont réduits au minimum et la dépense énergétique proche de la dépense énergétique de repos.</p>

que les filles) mais, du fait de leur participation déclinante à des exercices structurés, un grand nombre sont à risque de devenir des adultes sédentaires.

En résumé, de nombreuses études montrent (en dépit de désaccords sur les moyens d'apprécier le niveau d'activité physique des enfants) qu'il existe une association entre l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile et l'évolution actuelle vers une plus grande sédentarité de cette jeune population. Même si l'attention est actuellement attirée sur la dépense énergétique liée aux mouvements spontanés dits « d'agitation », qui pourraient expliquer les inégalités des individus vis-à-vis de la prise de poids, il n'en reste pas moins que c'est la réduction de l'activité physique au profit de la télévision ou des consoles de jeux vidéo qui semble favoriser le surpoids, en particulier à des moments critiques de la vie, comme la période pré-pubertaire chez la jeune fille (Olivares et al., 2007). Le « temps passé devant un écran » (en particulier la télévision) est un indice de sédentarité très souvent utilisé dans les études épidémiologiques. Plusieurs travaux de recherche ont montré que la pratique d'activité physique de loisir et le temps passé devant la télévision ne sont pas des comportements mutuellement exclusifs, en particulier chez l'enfant (Rey-Lopez et al., 2008) et sont sous l'influence de facteurs environnementaux distincts (Reilly, 2008). Il semble donc clair en termes de prévention et/ou de traitement de l'obésité infantile qu'il est nécessaire d'agir au niveau de la dépense énergétique liée à l'activité physique.

IV.4. Facteurs sociaux et culturels

Il y a un siècle, l'obésité était plutôt synonyme de richesse ou de prospérité. De nos jours, c'est un peu l'inverse car les gens aisés « prennent soin de leur corps ». Dans tous les pays occidentaux, on observe une relation entre la pauvreté et l'obésité (Victora et al., 2008; Ziol-Guest et al., 2009). Ceci peut être expliqué par des mauvaises habitudes alimentaires et une inégalité d'accès aux soins. Il n'est bien sûr pas possible d'affirmer que la pauvreté prédispose à une obésité, mais on observe dans tous les pays occidentaux une relation inverse entre le niveau de revenu et l'obésité (Murasko, 2009). En ce qui concerne le grignotage, il est souvent lié au stress et ce sont les femmes qui sont le plus touchées. Elles n'ont pas l'impression de beaucoup de manger en grignotant, mais à la fin de la journée, en additionnant tous les grignotages, on arrive à une quantité trop importante de calories emmagasinées, d'où une augmentation du poids. Sans dire que ce problème est directement responsable de l'épidémie d'obésité, il est clair qu'il a sa part de responsabilité dans de nombreux cas de surpoids (Khlal et al., 2009).

Ce dérèglement de l'organisme entraîne d'autres troubles du comportement alimentaire, comme une perte des sensations et la personne n'est plus guidée par ses propres sensations de faim ou de satiété

et n'arrive plus à réguler de manière autonome la prise d'aliment (Babio et al., 2009). Les femmes se caractérisant par la présence de quelques bourrelets à la taille sont plus sensibles au stress. Elles sécrètent également davantage de cortisol que les autres femmes, une hormone fabriquée par la glande surrénale. Or le cortisol joue un rôle important dans l'adaptation physiologique de l'organisme au stress et contribue dans certaines affections où il est produit en excès, à induire un stockage des graisses dans l'abdomen.

Ainsi, l'environnement nutritionnel (abondance, variété, palatabilité, densité calorique, disponibilité), mais aussi familial (établissement des conditionnements et habitudes alimentaires, désir de ressemblance à un parent obèse...), et social (stress, racisme "antigros"), s'associent aux évolutions économiques et des modes de vie (sédentarité) pour favoriser l'obésité chez les individus qui y étaient prédisposés. Si toute la société est frappée par le développement de l'obésité, certains sous groupes paraissent plus vulnérables. La prévalence et l'incidence des obésités dépendent étroitement de déterminants socioculturels et économiques (Semmler et al., 2009).

Des études françaises préliminaires montrent que la dévalorisation du statut professionnel peut être un facteur de risque de prise de poids. Différentes études suggèrent que le statut marital influence la corpulence sans qu'il soit facile de situer le sens de cette influence. Les changements de statut marital (mariage, divorce) sont des circonstances connues de prise de poids. En général, une perturbation d'humeur est fortement corrélée à une prise de poids même si peu d'études se sont donné la peine d'établir le lien entre ces deux derniers (Rofey et al., 2009).

IV.5. Facteurs génétiques

Le phénotype est une caractéristique mesurable, ou distinctive de l'organisme, il est l'expression visible du génotype dans un environnement donné, l'influence de ce dernier n'est donc nullement négligeable. Par conséquent, un génotype peut-être aussi bien un avantage sélectif dans un espace temps, qu'extrêmement délétère dans des conditions différentes. Parmi la myriade de paramètres qu'est l'environnement, la nutrition est le plus important et paradoxalement le plus maîtrisable, il détermine la qualité de vie de l'individu, non seulement au présent mais surtout au futur (Mitchell, 2009).

L'obésité implique de multiples gènes (Van Viley-Ostaptchouk et al., 2009). Intervenant dans la régulation de l'appétit ou du métabolisme, le rôle des hormones est déterminant pour la stabilisation pondérale, et tout déséquilibre peut créer un terrain favorable à l'obésité.

Comme cité précédemment, plusieurs travaux indiquent que le rôle de la leptine et de son récepteur n'est pas limité au seul contrôle du poids, puisqu'ils interviennent aussi sur la croissance,

l'initiation de la puberté, et sur le métabolisme. Cette découverte permettra aussi de tester l'action de substances qui court-circuiteraient l'inefficacité de la leptine des obèses, pour agir sur les facteurs situés, dans la chaîne des éléments assurant le contrôle du poids, au delà du récepteur de la leptine.

Dans certains cas rares, l'obésité est une maladie génétique quand elle est associée à un retard mental : c'est le syndrome de Prader Willi qui touche les adolescents.

D'autres anomalies génétiques sont associées à l'obésité infantile (Mayer et al., 2005). Plusieurs gènes jouent un rôle majeur dans la susceptibilité à l'obésité et à la prise de poids. On parle actuellement de la carte génétique de l'obésité.

Ainsi, les facteurs prédictifs de l'obésité infantile sont nombreux et varient selon les populations. Il est donc nécessaire de déterminer tous ces facteurs à l'origine de l'obésité infantile afin d'établir une stratégie de lutte et de prévention intelligente visant à réduire la prévalence de l'obésité infantile.

La figure 9 résume tous les facteurs prédictifs d'une obésité latente au sein d'une société en progrès. Comprendre le lien entre l'alimentation et l'apparition de pathologies devient donc une priorité. Ceci peut remonter à l'enfance ou même à la vie intra utérine d'un individu. Cette compréhension permettra de mieux définir l'étiologie de certaines pathologies non infectieuses associées, (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies...), et permettra ainsi d'être plus efficace dans la lutte contre ce qu'elles mêmes peuvent engendrer à court ou à long terme et fournir les bases d'une véritable prévention nutritionnelle.

V. Les conséquences de l'obésité

Les conséquences sanitaires de l'obésité sont multiples et variées. L'obésité, par ses complications, influe sur le pronostic vital et fonctionnel de l'individu. Elle expose le patient à des anomalies métaboliques et risques accrus de cancer. A ces complications somatiques s'ajoutent les troubles psychologiques, loin d'être négligeables.

V.1. Obésité et métabolisme

L'Obésité, définie par un excès de masse grasse, peut entraîner des complications métaboliques qui accélèrent l'évolution naturelle de l'athérosclérose et augmentent ainsi la morbi-mortalité par maladie cardio-vasculaire ischémique. Toutes les formes d'obésité n'exposent pas les individus au même risque cardiovasculaire. L'obésité androïde correspond à une répartition abdominale de la

masse grasse, qui déjà à un âge pédiatrique, chez les enfants et les adolescents entraîne une augmentation spécifique des complications vasculaires ischémiques, et parmi les facteurs aggravants, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète de type 2 et autres (Peco-Antic, 2009). Elles s'accompagnent d'une insulino-résistance et de son corollaire l'hyperinsulinisme (Moulin et al., 1996). L'augmentation de l'insulinémie correspond à une réaction d'adaptation de la cellule bêta pancréatique pour maintenir, tout au moins initialement, l'homéostasie glucidique face à un état de diminution de la sensibilité de l'organisme à l'action de l'insuline. Chez l'enfant obèse, certains troubles métaboliques comme l'insulino-résistance et les dyslipidémies peuvent survenir précocement (Burrows et al., 2001 ; Viner et al., 2005). Les mécanismes de cette insulino-résistance sont complexes, ils se situent en aval du récepteur à l'insuline au niveau du système de transmission du message et de la biosynthèse des effecteurs enzymatiques. L'augmentation des acides gras libres circulants, consécutive à un défaut d'action de l'insuline qui libère la lipolyse, contribue à inhiber l'effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique. L'insulino-résistance peut se présenter sous de multiples aspects, elle peut être d'intensité variable, revêtir un caractère global ou dissocié n'affectant qu'une des actions de l'insuline, hormone à large spectre d'action. Elle peut affecter différemment les principaux sites d'action de l'insuline qu'ils soient périphériques : tissus et musculaire squelettique ou hépatique.

La notion de syndrome X correspond à l'association, lors d'un état d'insulino-résistance, d'une HTA, d'une hypertriglycéridémie avec hypoalphalipoprotéïnémie et d'un état d'intolérance au glucose ou de diabète non insulino-dépendant. Par extension, le terme de « syndrome pluri-métabolique » ou de « syndrome d'insulino-résistance » ou de « quatuor mortel » a progressivement été étendu à l'ensemble de ces manifestations observées lors des obésités comportant une répartition abdominale de la masse grasse (Björntorp, 1991). L'hyperinsulinisme est présent chez tout sujet obèse. Les relations entre l'insuline et l'obésité sont complexes. L'insuline constitue un des maillons indispensables à la constitution d'une obésité. Reste encore à préciser si l'hyperinsulinisme est le phénomène primaire responsable de l'obésité ou seulement sa conséquence. Le niveau d'insulinémie reflète fidèlement l'importance des réserves adipeuses ; il est corrélé à l'indice de masse corporelle chez un individu donné (Verges, 2001). L'hyperinsulinisme est-il le résultat d'une hypersécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques et/ou d'une réduction de la clairance métabolique de cette hormone ? Hypersécrétion d'insuline et hyperplasie des cellules bêta sont d'origine encore indéterminée. Elles peuvent être secondaires à une adaptation physiologique à un état d'insulino-résistance primaire ou à des conditions nutritionnelles favorisant cette situation telle la suralimentation. Mais l'hyperproduction d'insuline par le pancréas n'explique pas seule l'hyperinsulinisme de l'obèse. Il existe de nombreux arguments en faveur d'une réduction

de la clairance métabolique de l'insuline. Certains travaux suggèrent que l'insuline, sécrétée par voie portale, est moins extraite par le foie chez les obèses que chez les non obèses. Ce degré d'extraction hépatique de l'insuline jouant sur la concentration sus-hépatique de l'insuline, l'hyperinsulinisme serait ainsi accentué.

Chez l'obèse, la seule observation d'un niveau d'insulinémie élevé sans hypoglycémie plaide pour le concept d'insulinorésistance. Enfin, la réduction pondérale chez l'obèse réduit l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance, ces deux phénomènes paraissant totalement intriqués. L'hyperinsulinisme conduit à l'insulinorésistance qui à son tour accentue l'hyperinsulinisme, réduit d'autant plus le nombre des récepteurs exprimés à la surface des cellules et accroît les effets lipogéniques de l'insuline et le degré de l'obésité. Il semble ainsi exister un « cercle vicieux » auto-aggravant chez l'obèse, dont le point de départ reste sujet à débat.

Au cours de l'obésité, l'hyperinsulinisme s'accompagne d'anomalies du métabolisme des lipides et des lipoprotéines (figure 10). Les principales modifications lipidiques observées lors de l'obésité constituent en une hypertriglycémie et une hypoalphalipoprotéinémie associée. Elles correspondent à une augmentation des lipoprotéines contenant de l'apoB. Il existe un accroissement des VLDL responsable de l'hypertriglycémie et une moindre augmentation des LDL. Inversement, l'existence d'une nette diminution des HDL se traduit par une baisse des concentrations en cholestérol HDL et en apoA-I. Ce phénotype lipidique correspond à une diminution de la proportion des lipoprotéines associées à une protection vis-à-vis de l'athérosclérose par rapport aux lipoprotéines athérogènes. En complément de l'hypertriglycémie constatée à jeun chez les obèses insulinorésistants, une hypertriglycémie post prandiale plus marquée que chez les sujets contrôlés est souvent observée. Son intensité est proportionnelle au niveau basal des triglycérides. Les VLDL sont de grande taille, enrichies en triglycérides puisque le rapport triglycérides/apoB est augmenté (Guardamagna et al., 2009). Les LDL ont une petite taille et une densité élevée. Il est possible que la susceptibilité peroxydative de ces LDL de petite taille soit accrue, ce qui expliquerait l'augmentation de leur caractère athérogène. Ce phénotype particulier des LDL, initialement décrit dans la population générale, s'associe à une diminution du cholestérol HDL portant en particulier sur les HDL de grandes tailles (phénotype de type B)(Moulin et al., 1996). La classique diminution du rapport HDL2/HDL3 lors de l'obésité abdominale est liée à une réduction des particules denses (HDL2), elle correspond à la diminution des particules de grandes tailles, or ce sont les HDL2 qui paraissent le plus étroitement reliées avec la protection vis-à-vis de l'athérosclérose conférée par les HDL (Moulin, 2001 ; Guardamagna et al., 2009).

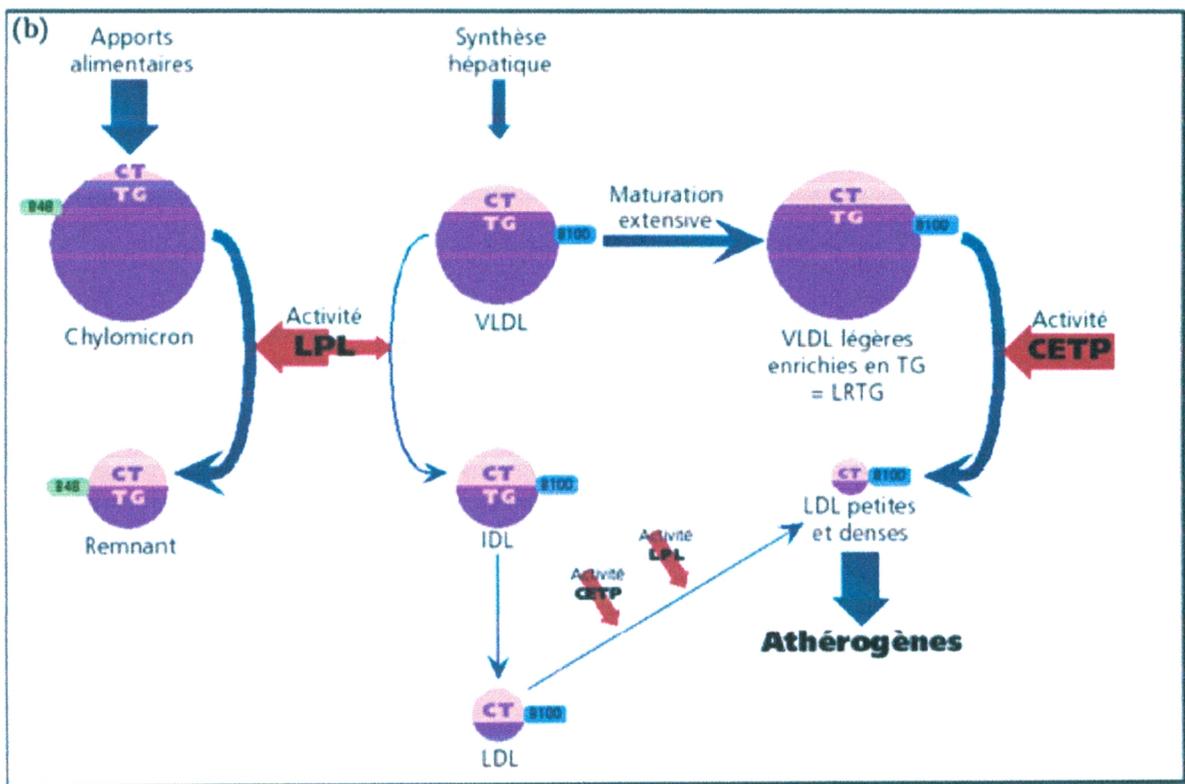
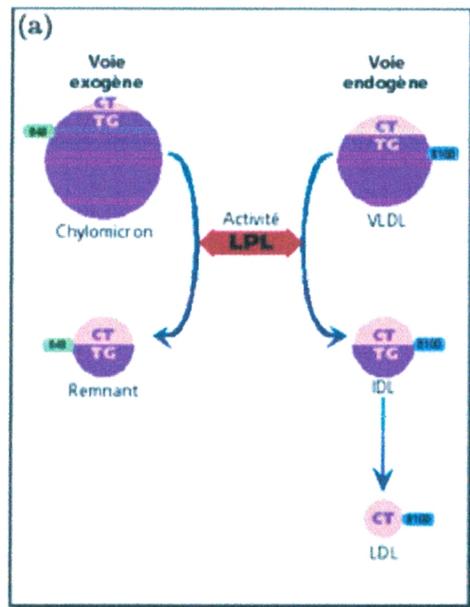


Figure 10 : Métabolisme endogène et exogène des lipoprotéines (Nuoffer, 2005).

- (a) « Schéma classique » du métabolisme des lipoprotéines montrant le rôle de chacune des enzymes.
- (b) En période post- prandiale, le schéma est un peu modifié. Certaines voies enzymatiques sont privilégiées au détriment d'autres

La biosynthèse des triglycérides utilise comme substrats du glucose et des acides gras libres. Chez l'homme, en situation d'insulinorésistance, les concentrations élevées d'acides gras libres dans le sang portal semblent jouer un rôle déterminant. En effet, elles sont corrélées comme l'augmentation de l'insulinémie avec le taux de production des VLDL (Verges, 2001). De plus, la clairance métabolique des VLDL est réduite en situation d'insulinorésistance. La biosynthèse de l'activité de la lipoprotéine lipase adipocytaire, enzyme qui hydrolyse les triglycérides des VLDL, est réduite en situation d'insulinorésistance ; de plus l'amaigrissement des sujets obèses normalise l'expression du gène de la lipoprotéine lipase dans l'adipocyte et l'activité lipasique plasmatique (Kern et al., 1990). Les concentrations tissulaires de la lipoprotéine lipase musculaire sont basses chez les obèses, tout particulièrement lorsqu'il existe une intolérance au glucose de surcroît, son activité corrèle lors des clamps euglycémiques avec l'index d'insulinosensibilité (Moulin et al., 1996). L'insuline stimule l'activité du récepteur à l'apoB in vitro, l'insulinorésistance pourrait donc réduire la clairance des LDL. D'autre part, malgré la diminution de l'activité lipasique, l'insulinorésistance augmenterait indirectement le taux de production des LDL du fait d'une accumulation des précurseurs de plus faible densité.

L'hypoalphalipoprotéïnémie, caractéristique importante des obésités androïdes, peut être liée à l'effet direct de l'insulinorésistance sur les étapes clés du métabolisme des HDL et/ou peut être la conséquence des anomalies du métabolisme des lipoprotéines contenant de l'apoB. Les travaux de Brinton et Breslow ont montré que la régulation du métabolisme des HDL dans la population générale est essentiellement déterminée par leur catabolisme (Brinton et al., 1994). La lipase hépatique qui permet la conversion des HDL2 en HDL3 dans les capillaires hépatiques sinusoidaux joue à cet égard un rôle fondamental. Ces auteurs ont montré récemment que l'insulinorésistance était étroitement corrélée avec une augmentation du catabolisme de l'apoAI, principale apolipoprotéine des HDL qui elle-même était directement corrélée avec une augmentation de l'activité de la lipase hépatique (Brinton et al., 1994). Les transferts de phospholipides des VLDL vers les HDL sont probablement réduits du fait de la diminution concomitante de la lipolyse. En effet, l'activité de la lipoprotéine lipase est inhibée par l'insulinorésistance et les VLDL modifiées sont rapidement recaptées par le foie sans être lipolysées. Cependant la diminution des phospholipides échangeables du fait de la lipolyse réduite pourrait être contrebalancée par l'activité de la protéine de transfert des phospholipides (PLTP) qui serait accrue lors de l'obésité avec insulinorésistance (Dullaart et al., 1994). L'accumulation des VLDL est susceptible d'augmenter les échanges de cholestérol estérifié des HDL vers les VLDL puisqu'il existe des triglycérides en abondance, susceptible d'être échangées sous l'action de la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP). La CETP est synthétisée non seulement par le foie mais aussi par le tissu adipeux.

Certains auteurs ont montré que l'activité de la CETP était accrue lors de l'obésité et corrélait positivement avec le rapport taille sur hanche (Dullaart et al., 1994 ; Moulin et al., 1996).

L'insulinorésistance, tout comme les modifications du métabolisme des lipides et des lipoprotéines sont aussi présentes chez les enfants obèses (Viner et al., 2005).

Les perturbations métaboliques sont donc nombreuses au cours de l'obésité infantile et peuvent constituer un facteur prédisposant à l'apparition des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. L'étude des modifications du métabolisme chez l'enfant obèse devrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie du développement de l'obésité, et de mettre en place, en particulier une prévention d'ordre nutritionnel.

V.2. Obésité et hypertension

L'hypertension artérielle définie par une élévation de la pression sanguine circulante ayant pour limite une systolique à 14mmHg et une diastolique à 9 mm Hg est fréquemment associée à l'obésité androïde et est une partie intégrante du syndrome d'insulinorésistance (Colin-Ramirez et al., 2009; Peco-Antic, 2009). Elle constitue l'un des trois facteurs de risques majeurs de pathologie vasculaire ischémique et reste classée première par rapport aux deux autres (Viridis et al., 2009). Elle intervient en synergie multiplicative avec les dyslipoprotéïnémies pour majorer le risque athéromateux.

L'association entre l'hypertension et l'obésité est bien documentée et l'on estime que l'hypertension est attribuable à l'obésité dans 30 à 65 % des cas en Occident. En fait, la tension augmente avec l'IMC : pour toute augmentation de poids de 10 kg, celle-ci monte de 2-3mm Hg. A l'inverse, la perte de poids provoque une chute de la tension artérielle. Ainsi, pour chaque réduction de 1 % du poids corporel, la tension baisse de 1-2mm Hg (Schiel et al., 2006).

La fréquence de l'hypertension chez les individus ayant un poids excessif est presque trois fois plus élevée que chez les adultes de poids normal. Ce risque, entre 20-44 ans, est presque six fois plus grand chez les personnes obèses même si les mécanismes par lesquelles elles dépendent l'une de l'autre ne sont pas bien définis (Rademacher et al., 2009).

Les enfants obèses sont particulièrement portés à faire de l'hypertension. Ceux de 6 à 11 ans dont l'épaisseur du pli cutané du triceps est égale ou supérieur au 85^e percentile étaient respectivement 2,6 à 1,6 fois plus susceptibles que leurs pairs plus minces de présenter une pression systolique et diastolique élevée (Burrows et al., 2001) et ces enfants sont condamnés à consommer des antihypertenseurs à vie par la suite car c'est une des conséquences les plus persistantes (Colin-Ramirez et al., 2009). Donc l'hypertension qui se déclare à l'adolescence se poursuit à l'âge adulte, ce qui en fait une importante préoccupation de santé publique. De plus, les mères exposées à un

diabète gestationnel expose à leur tour leur progéniture à une élévation de la pression systolique (Wright et al., 2009). La prévention et le traitement de l'hypertension qui se déclare pendant l'enfance s'imposent. Lorsqu'il est maintenu pendant au moins huit mois, il est démontré que l'entraînement aérobic (comme la course) réduit la tension systolique et diastolique chez les adolescents hypertendus (Cliff et al., 2009).

V.3. Obésité et maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) comprennent les maladies coronariennes, l'infarctus et les maladies vasculaires périphériques. Ces maladies comptent pour une grande proportion (jusqu'à un tiers) de décès chez les hommes et les femmes dans les pays les plus industrialisés et leur incidence augmente dans les pays en voie de développement.

L'obésité prédispose l'individu à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, notamment l'hypertension et un taux de cholestérol sanguin élevé. Chez les femmes, l'obésité est le troisième prédicteur le plus puissant des MCV, après l'âge et l'hypertension. Le risque de crise cardiaque pour une femme obèse est environ trois fois celui d'une femme maigre de corpulence normale du même âge, et une hypertrophie ventriculaire chez les obèses est souvent notée (Moreira et al., 2009).

Le syndrome métabolique, qui est un facteur prédictif de futures MCV et diabète de type 2 est fortement corrélé à l'obésité infantile et à la résistance à l'insuline (Bustos et al., 2009).

Les individus obèses ne vont pas tous avoir des taux sanguins en triglycérides et en cholestérol LDL élevés et un taux de bon cholestérol HDL diminué. Ce profil métabolique se retrouve plus souvent chez les gens obèses avec une forte accumulation de graisse intra-abdominale et augmente le risque de maladie coronarienne. Avec la perte de poids, les taux de lipides sanguins s'améliorent. Pour chaque kilo de poids perdu, le cholestérol LDL diminuerait de 1 %. Une perte de poids de 10 kg peut produire une diminution de 15 % des taux de cholestérol LDL et une augmentation de 8 % du cholestérol HDL (Dattilo et al., 1992).

Les effets vasculaires de l'obésité sont également observés très tôt, qu'il s'agisse du développement de l'athérosclérose du retentissement sur la mécanique artérielle ou sur la fonction endothéliale (Aggoun et al., 2002). De plus, le modèle animal et même humain a démontré que le lait maternel protégeait des maladies cardiovasculaires (Singhal, 2006).

Certains auteurs ont précisé le rôle athérogène de l'insuline (Moulin et al., 1996 ; Verges, 2001 ; Viner et al., 2005). L'hyperinsulinisme a une multitude d'effets pro athérogènes.

Si l'on envisage le fait que l'hyperinsulinisme joue un rôle causal, il convient d'admettre dès lors le concept d'insulinorésistance sélective, l'hépatocyte et l'adipocyte étant insulinorésistants et les

cellules vasculaires (endothéliales et musculaires lisses) conservant une insulinosensibilité, au moins relative. L'insuline stimule la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles et leur surcharge lipidique. Elle augmente les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI 1), puissant inhibiteur de la fibrinolyse et marqueur du risque de pathologie cardiovasculaire ischémique. L'insulinémie est corrélée avec des facteurs endothéliaux de l'hémostase : le facteur Von Willebrand et le facteur VIII c; elle stimule également in vitro la biosynthèse de l'endothéline, puissant agent vasoconstricteur. Elle est également corrélée, mais plus faiblement, avec les concentrations plasmatiques en fibrinogène (Moulin et al., 1996). Il existe donc un ensemble de facteurs de risque vasculaires tous reliés directement avec l'état d'insulinorésistance/hyperinsulinisme. Conjugués avec les nombreuses anomalies lipidiques, ils contribuent vraisemblablement, compte tenu de leur synergie multiplicative, à augmenter le risque relatif de pathologie cardio-vasculaire ischémique chez les obèses présentant un état d'insulinorésistance.

V.4. Obésité et diabète

Le diabète de type 2 (qui se développe habituellement à l'âge adulte) ou diabète non insulinodépendant (DNID) a les liens les plus étroits avec l'obésité et la surcharge pondérale. En effet, le risque de contracter un diabète de type 2 s'élève avec l'IMC, déjà bien en dessous des valeurs correspondant à l'obésité (IMC de 30). La prévalence de diabète de type 2 augmente chez les jeunes, jusqu'à 45% des enfants atteints d'un diabète de novo présentant une maladie d'origine non immunologique (ADACC, 2000). Des antécédents familiaux de diabète de type 2 sont caractéristiques, et l'obésité en est la marque, car 85% des enfants touchés sont obèses ou gras au diagnostic. L'âge habituel d'apparition est de 12 à 14 ans, ce qui correspond à l'insulinorésistance relative connue pour se produire pendant la puberté, car actuellement 30% des jeunes obèses présentent une insulinorésistance et autres troubles métaboliques (Cañete et al., 2007). La hausse du taux d'obésité et la réduction du taux d'activité physique dans ce groupe d'âge contribue également à l'insulinorésistance et peut constituer des facteurs de risque importants d'apparition du diabète (Callahan, 2000).

Ce qui rend le diabète de type 2 dangereux chez l'enfant est son manque de symptomatologie et ce manque évolue plus ou moins rapidement vers une cétoacidose, rendant l'enfant totalement insensible et résistant à l'insuline (Tfayli et Arslanian, 2009). Une perte progressive de l'homéostasie du glucose chez l'obèse conduit au diabète de type 2 (figure 11).

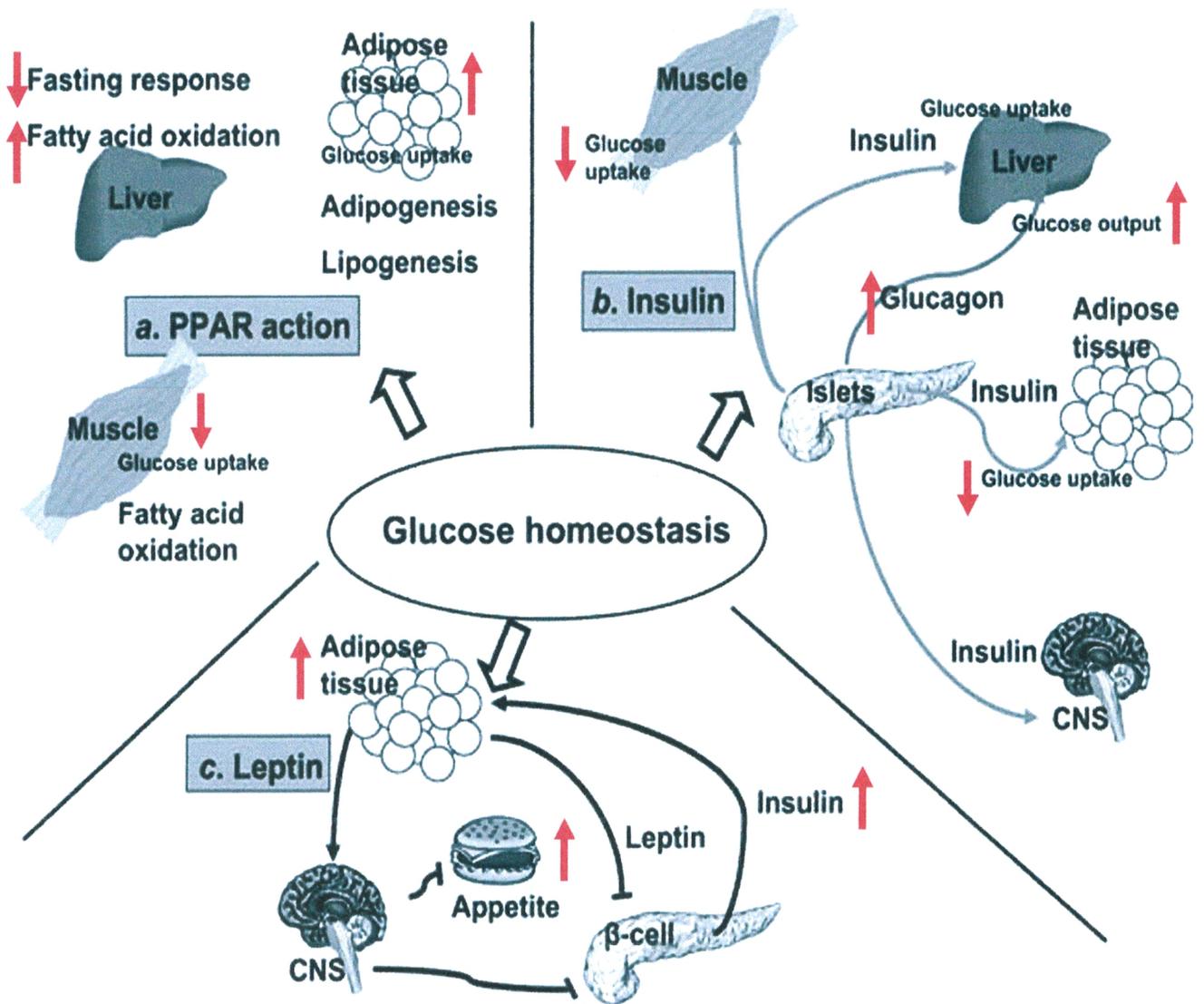


Figure 11 : Différentes voies d'activation de l'homoéostasie du glucose (Tam et al., 2008).

↑ Augmentation chez les obèses

↓ Diminution chez les obèses

Les conséquences de ce diabète de type 2 sont nombreuses : destruction progressive des reins, amputations, cécité et maladies cardiovasculaires: une personne atteinte de diabète a 3 à 4 fois plus de risques de mourir d'un problème cardiaque que les témoins.

Dans l'obésité androïde ou abdominale, le tissu adipeux sous-cutané est principalement situé dans les régions du tronc et de l'abdomen. Cette obésité s'accompagne de plus d'une accumulation de tissu adipeux intra-abdominal. Ce type d'obésité expose à un risque élevé de développer un diabète, une hyperlipidémie, une hyperuricémie, une athérosclérose. La répartition androïde et abdominale des graisses s'accompagne d'un hyperinsulinisme plus marqué que lorsque la répartition est gynoïde. Chez la femme, la répartition androïde des graisses est un facteur indépendant et surajouté à l'excès de masse adipeuse totale favorisant l'hyperinsulinisme. A cette hypersécrétion d'insuline s'associe un défaut plus marqué de l'extraction hépatique de l'insuline chez les obèses androïdes comparés aux obèses gynoïdes accentuant l'hyperinsulinisme. Sur l'ensemble des obèses androïdes hommes et femmes, l'hyperinsulinisme semble principalement corrélé à l'indice de masse corporelle et le défaut d'extraction d'insuline au rapport taille/hanche. Il existe une insulino-résistance hépatique et périphérique chez les obèses (Moulin et al., 1996), avec diminution de la sensibilité mais surtout de la réponse maximale à l'insuline. Ce dernier phénomène est consécutif à une anomalie post-récepteur de l'insuline et peut relever de 3 mécanismes : - génération réduite du second message de l'insuline – altération du système de transport membranaire du glucose – déficit en aval du transport du glucose, essentiellement anomalie du stockage du glucose dans le muscle sous forme de glycogène.

En somme, l'insulino-résistance est un phénomène constant et précoce chez tous les sujets intolérants au glucose et DNID, le site musculaire (système de transport et/ou de stockage du glucose) pouvant représenter un trait génétique primitif absent chez les sujets obèses non diabétiques.

V.5. Obésité et ostéoporose

Les maladies dégénératives des articulations, comme le genou, sont des complications très fréquentes de l'obésité et de la surcharge pondérale. Les dommages mécaniques causés aux articulations résultent généralement d'un poids excessif.

Des désordres dans la composition du corps, incluant obésité et ostéoporose ont atteint des proportions effarantes. Heureusement que la compréhension des mécanismes contrôlant la masse corporelle a énormément évolué. Une régulation partagée au niveau de l'hypothalamus et de la moelle osseuse est le clou des interactions entre la masse grasse et la masse osseuse.

L'hypothalamus module le gras et les os via le système nerveux sympathique en régulant l'appétit, la sensibilité à l'insuline, la dépense énergétique, et le remodelage du squelette. Dans la moëlle osseuse les cellules osseuses et les adipocytes sont issues des mêmes cellules souches. Donc, des troubles du comportement alimentaire engendrent des perturbations au niveau des mécanismes qui lient les adipocytes aux cellules osseuses (Rosen et Klibanski, 2009).

L'ostéoporose est un important problème de santé. Elle cause des fractures, des invalidités, de la douleur et des difformités dans la population âgée. Elle atteint une femme sur quatre et un homme sur huit chez les plus de cinquante ans (Hanley et al., 1996). La densité minérale osseuse de pointe est généralement atteinte avant la trentaine, et la structure osseuse maximale obtenue pendant les vingt premières années de vie représente un important déterminant de la masse osseuse finale et de la santé osseuse plus tard dans la vie. Avant la puberté, la densité minérale osseuse des garçons et des filles est similaire, mais les adolescents parviennent à leur masse osseuse de pointe entre 11 et 14 ans, laquelle chute rapidement par la suite, tandis que les garçons continuent d'accroître leur masse osseuse jusqu'à l'âge de 15 ans ou 16 ans, puis affichent une baisse subséquente plus lente (Kemper, 2000). Des facteurs hormonaux centraux comme les oestrogènes, une bonne alimentation et des forces mécaniques locales contribuent à la masse osseuse pendant la croissance et le développement. Des exercices des muscles porteurs pendant la puberté pourraient améliorer le contenu minéral osseux et entraîner une masse osseuse de pointe plus élevée, ce qui pourrait retarder l'âge d'atteinte de la limite de fracture ostéoporotique. Des périodes d'inactivité prolongées chez les jeunes provoquent une activité ostéoclastique plus élevée et une atrophie osseuse, ce qui peut nuire gravement à la masse osseuse de pointe. Par conséquent, des modes de vie sédentaires pendant l'enfance peuvent contribuer à accroître les taux d'ostéoporose et de ses complications plus tard dans la vie.

V.6. Obésité et cancer

Bien que le lien entre l'obésité et le cancer soit moins bien défini, plusieurs études ont trouvé une association positive entre la surcharge pondérale et l'incidence de certains cancers. En effet, le cancer est un processus multifactoriel qui dépend de l'expression et de la production des hormones endocrines et stéroïdes, clefs qui interfèrent avec les facteurs du mode de vie (activité physique, poids et régime nutritionnel) mis en relation pour augmenter le risque du cancer. La surcharge pondérale a été associée avec l'augmentation de tous les cancers réunis et des cancers plus spécifiques, en particulier les cancers hormono-dépendants et gastro-intestinaux.

Le contrôle du poids, les choix alimentaires et les niveaux de l'activité physique sont des déterminants du risque du cancer. Chez les femmes obèses, le risque est plus grand de contracter un

cancer du sein, de l'endomètre, des ovaires et des cervicales. Chez l'homme, on suspecte l'influence de l'obésité dans le cancer de la prostate et du rectum. L'association la mieux définie est celle qui lie le cancer du côlon à l'obésité : presque trois fois plus de risque chez l'homme et la femme (Brawer et al., 2009).

De plus, l'obésité a un impact sur la régulation des hormones car elle avance la puberté chez les enfants, notamment chez les filles en les exposant plus au cancer du sein (Ahmed et al., 2009).

Une étude sur le modèle animal a montré qu'une relation entre la prise alimentaire, la balance énergétique et le cancer existe bel et bien. Une restriction de 10 à 40% des calories ingérées provoque une diminution de la prolifération cellulaire, et une augmentation de l'apoptose cellulaire par des voies angio-géniques. Malheureusement la restriction calorique alimentaire, n'est pas une stratégie effective pour la prévention du cancer chez l'humain (Faire et Montgomery, 2009)

V.7. Obésité et stress oxydatif

On ne peut proprement définir un stress oxydatif sans expliquer au préalable ce que sont les espèces oxygénées réactives. Dans la cellule, la chaîne respiratoire mitochondriale est responsable de la transformation de l'oxygène en deux molécules d'eau. Cela requiert des enzymes et des protéines (cytochromes), et cette activité mitochondriale aura deux effets antagonistes, l'un bénéfique, du moment qu'elle génère à travers cette réduction directe 36 molécules d'adénosine tri phosphate (ATP) nécessaires à la cellule, et un autre à effet contraire car environ 0,4 à 4% de l'oxygène ne seront pas correctement convertis en eau suite à des fuites électroniques résultant d'imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi se produit la naissance des espèces oxygénées activées (EOA). Donc, notre organisme produit en permanence des espèces oxygénées activées (EOA) résultant du métabolisme oxydatif de l'oxygène. De par leur grande réactivité, les EOA sont susceptibles d'entraîner des dégâts cellulaires importants, en provoquant des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN), en inactivant des protéines, ou encore en induisant des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras poly insaturés des lipoprotéines ou de la membrane cellulaire. Les radicaux libres les plus connus provoquant cette cascade néfaste sont l'anion superoxyde ou le radical hydroxyle (OH^\bullet). Afin de contrôler cette production physiologique d'EOA, notre organisme dispose de moyens de protection composés d'enzymes (superoxyde dismutase, Cu-Zn et Mn, catalase, glutathion peroxydases et réductases), de protéines transporteuses du fer (transferrine, ferritine), de molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, glucose, vitamine A, C, E, ubiquinone, caroténoïdes) et d'oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium) (figure 12). Un système de défense secondaire, composé d'enzymes protéolytiques, dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines ou

d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques, complète la panoplie des moyens de protection contre les EOA.

Dans certaines situations, plusieurs mécanismes biochimiques vont s'activer et produisent, de manière excessive, des EOA, qui vont dès lors submerger toutes les défenses antioxydantes. Et c'est cette situation qui est nommée stress oxydatif et elle décrit le déséquilibre entre la formation massive des espèces réactives à l'oxygène et les antioxydants. Ceci conduit à des dégâts cellulaires souvent irréversibles. De nombreux facteurs, telles que des perturbations métaboliques, l'inflammation, des agents physiques, des cytokines, la présence d'oxydants exogènes, peuvent conduire à la formation de radicaux libres (Morel et al., 1999). Les radicaux libres réagissent avec des substrats oxydables (dont le glucose) et produisent des radicaux carbonyles. Ces derniers ont de multiples effets intracellulaires, dont la glycation de protéines, l'altération de la structure de l'ADN, la génération de produits de peroxydation des lipides, et la modulation de la transcription de nombreux gènes.

De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours de l'obésité tenant à la fois à l'augmentation de la production des radicaux oxygénés et à la diminution des capacités de défenses antioxydantes par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux de vitamines antioxydantes (Bouanane et al., 2009). Le stress oxydatif est également présent chez les enfants obèses (Codoñer-Franch et al., 2009).

La corrélation entre stress oxydatif et hyperglycémie est bien connue dans le domaine des complications secondaires de l'obésité. Le stress oxydatif représente un mécanisme par lequel l'hyperglycémie aggrave le dysfonctionnement de la cellule bêta aboutissant au diabète de type 2. Une simple hyperglycémie provoquée par voie orale diminue les défenses antioxydantes de l'organisme chez les sujets sains ou obèses diabétiques non insulino-dépendants (Codoñer-Franch et al., 2009).

De plus, les radicaux libres inhibent la sécrétion d'insuline (Krippeit-Dreews et al., 1994). Ils interfèrent avec différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion. Ils inhibent l'activation du métabolisme mitochondrial par le glucose (Maechler et al., 1999). D'un autre côté, la génération des radicaux libres est probablement un médiateur des effets du TNF α sur la sensibilité des tissus périphériques, et pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance (Hotamisligil et al., 1994). Le TNF α (tumor necrosis factor α), cytokine produite par les adipocytes, stimule la lipolyse et provoque une augmentation de la quantité d'acides gras libres circulants qui entrent en compétition avec le glucose comme source d'énergie. De plus, TNF α contrecarre l'action de l'insuline et est donc impliqué dans le développement de l'insulinorésistance (Hotamisligil et al., 1994).

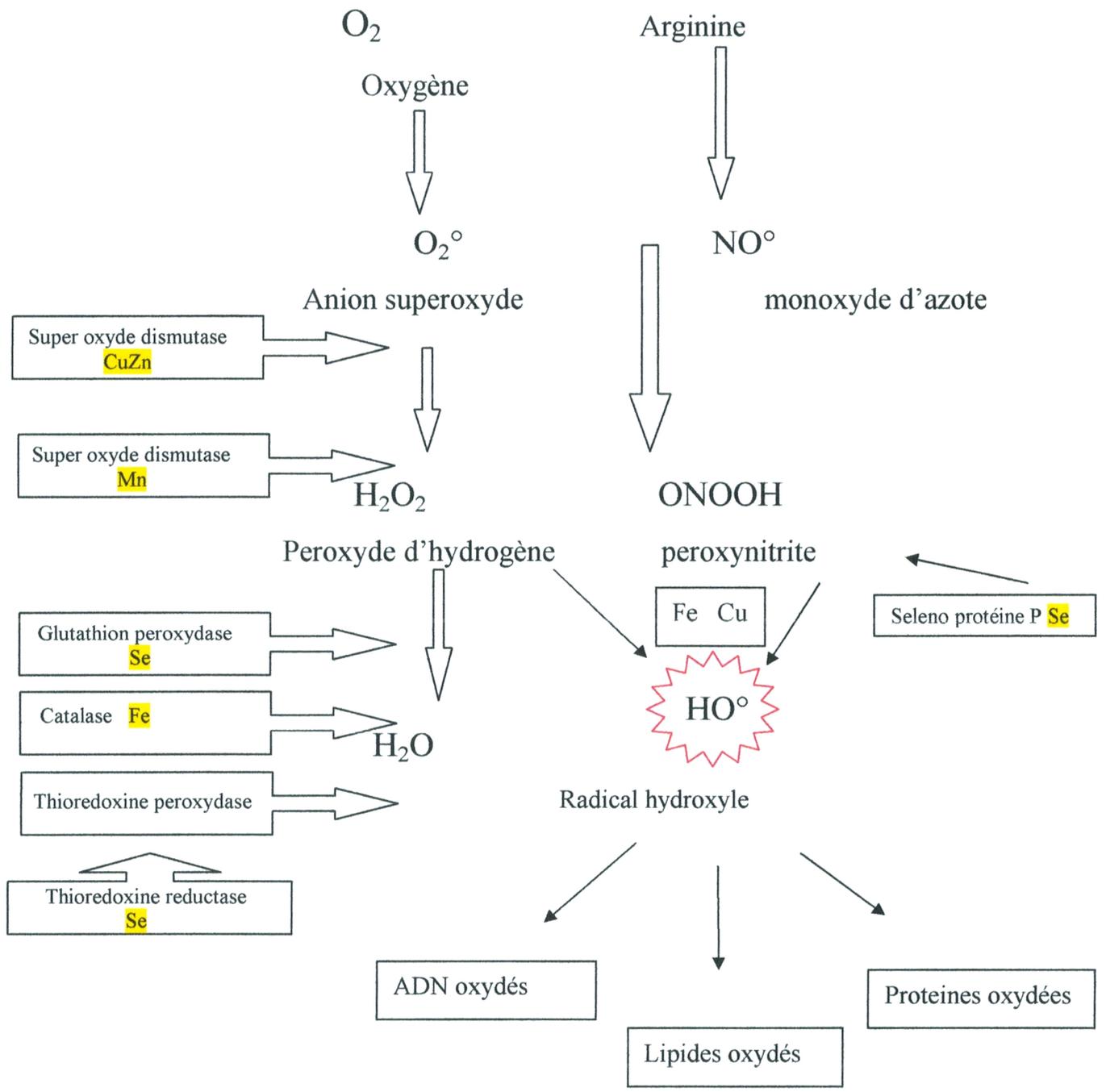


Figure 12: Cascade radicalaire et niveaux d'action de certaines enzymes antioxydantes (Favier, 2003).

Il apparaît clairement que le stress oxydatif, au cours de l'obésité, intervient dans l'apparition des troubles de l'insulinosensibilité et du diabète de type 2. L'existence d'un stress oxydatif chez les enfants obèses pourrait être à l'origine des complications métaboliques à l'âge adulte (Codoñer-Franch et al., 2009; Skalicky et al., 2009).

L'évaluation du statut oxydant/antioxydant, au cours de l'obésité infantile représente une approche permettant de mieux comprendre les modifications métaboliques chez l'enfant obèse dans le but d'une intervention précoce.

V.8. Obésité et système immunitaire

Il est peu ou pas d'organes qui ne puissent être la cible d'une agression immunitaire qui a pourtant le rôle de protéger ces derniers contre n'importe quel envahisseur étranger à l'organisme qui les héberge, une défaillance à ce niveau se révèle le plus souvent fatale. L'obésité est étroitement liée à une augmentation du taux des infections et à certains types de cancer (Moulin et al., 2009). Le système immunitaire agit par trois voies essentiellement différentes, à savoir l'immunité humorale, l'immunité à médiation cellulaire et la sécrétion de cytokines, protéines qui stimulent les réponses immunitaires. Une réponse de type humoral conduit à la production d'anticorps circulants, synthétisés et libérés par les lymphocytes B (figure 13). Une réponse à médiation cellulaire permet l'intervention de cellules spécialisées telles que les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes T. Les cellules T sont particulièrement étudiées vu leur importance dans la lutte contre les infections (Mosman et al., 1996; Bach et Chatenoud, 2002). En réponse à l'antigène, les cellules TH (auxiliaires) sécrètent des lymphokines ou cytokines, facteurs qui stimulent la prolifération et la maturation des cellules T et B. Ces cytokines sont différentes selon le type de cellule et sont douées d'effets multiples et variés. Les lymphocytes TH1 produisent l'interleukine 2 (IL-2), l'interféron γ (INF- γ) et le facteur tumor necrosis β (TNF β). Les lymphocytes TH2 libèrent les IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13 (Mosman et al., 1996). Ce profil lymphocytes - cytokines, très important pour le bon fonctionnement du système immunitaire contre les infections, est cependant influencé par le régime alimentaire, le métabolisme et l'environnement. L'obésité s'accompagne de modifications importantes du système immunitaire (Nieman et al., 1999) Il a été démontré qu'un apport excessif en énergie peut entraver le bon fonctionnement du système immunitaire. On fait souvent le lien entre l'obésité et le taux de maladies infectieuses (Das, 2001), et l'obésité aujourd'hui lie étroitement les systèmes métaboliques et immuns. Les peptides neuroendocriniens et de nombreuses cytokines sont responsables de l'intégration de la balance énergétique à la fonction immune.

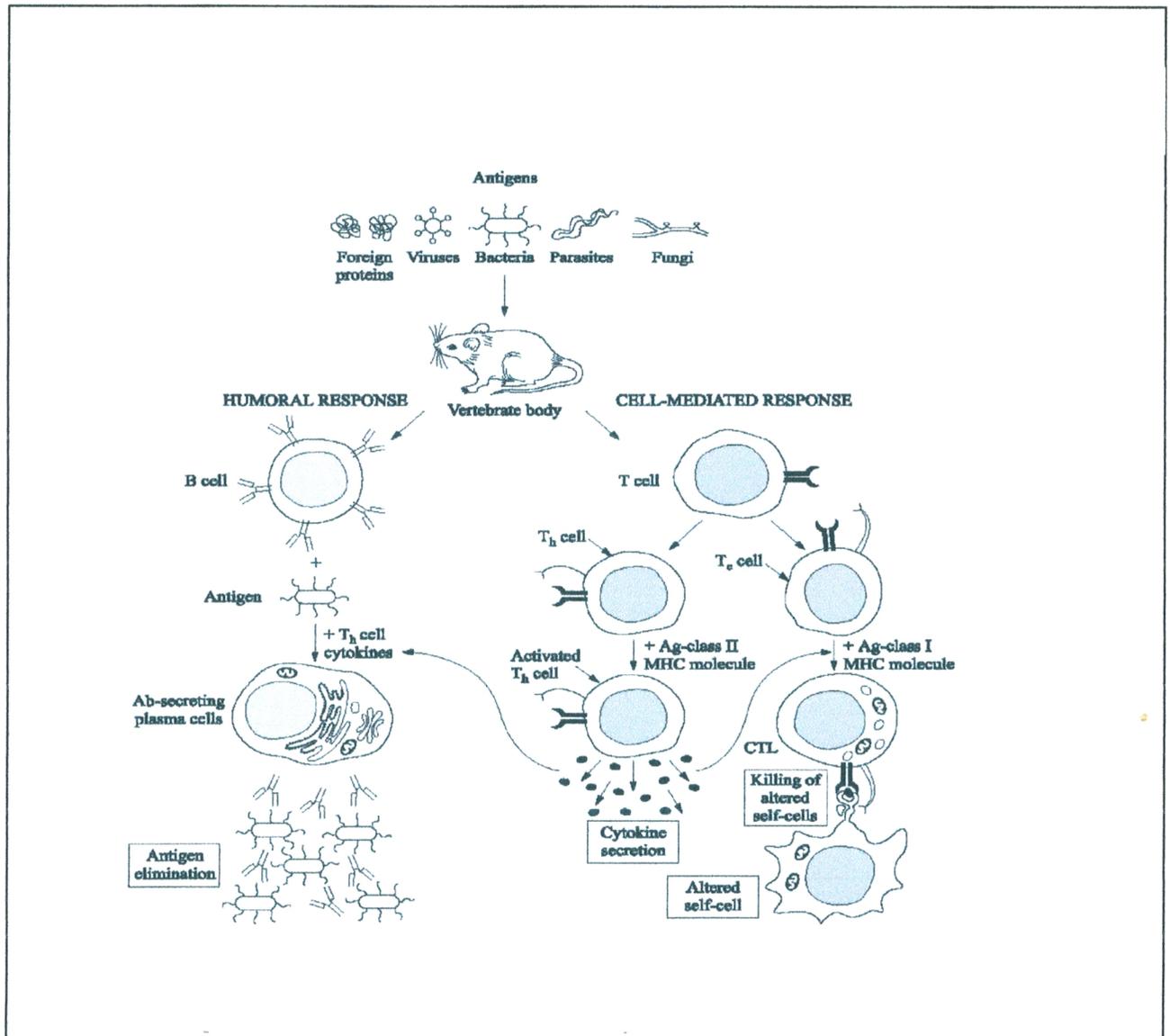


Figure 13 : Immunité cellulaire et humorale, les deux bras de l'immunité spécifique (Pinchuk, 2002)

Ces interactions neuroendocrines-immunes sont exacerbées durant un état de balance énergétique positive chronique comme pour l'obésité, ainsi que négative comme dans les restrictions alimentaires. Il est clairement établi aujourd'hui que l'obésité est associée à un état d'immunodéficience et à une inflammation chronique, ce qui augmente le risque de mortalité prématurée. Les interactions directes entre les populations leucocytaires élargies dans le tissu adipeux durant l'obésité et l'augmentation du nombre d'adipocytes dans un microenvironnement lymphoïde qui ne se renouvelle pas peuvent constituer une réponse adaptative ou pathologique à ce changement dans la balance énergétique. Par contraste, la restriction calorique induisant une balance énergétique négative protège l'organisme de toutes les espèces étudiées jusque là. En effet, les médiateurs neuroendocriniens et métaboliques endogènes subissant une élévation ou une suppression selon l'état de la balance énergétique permettent de mieux comprendre les processus d'antivieillesse du système immunitaire. La ghreline qui est propre aux restrictions alimentaires est diminuée en cas d'obésité et elle a pour fonction de réguler le système immunitaire en inhibant les cytokines pro inflammatoires et en induisant la thymopoïèse pour renouveler les cellules immunitaires (Dixit, 2008). Pour cela, l'identification des effets immunitaires et les voies moléculaires utilisant ces facteurs métaboliques orexigéniques, aideraient à mieux comprendre le rôle néfaste de l'expansion du tissu adipeux chez l'enfant et l'adulte.

Par ailleurs, les adultes tout comme les enfants obèses présentent une augmentation des taux de protéine C-réactive, d'interleukine-6, de TNF- α et de leptine qui représentent des marqueurs spécifiques de l'inflammation (Mc Carty, 1999; Das, 2001). De plus, plusieurs travaux rapportent des anomalies fonctionnelles des cellules T et une production inefficace de cytokines en faveur de l'apparition d'infections au cours de l'obésité. Il a été démontré que la prolifération *in vitro* est réduite suite à la diminution de la production de l'IL-2, pendant que la production de l'interféron et de l'IL-4 reste élevée au cours de l'obésité (Mito et al., 2000). Tanak et al. (2001) rapportent une corrélation positive entre la production d'interféron et l'index de masse corporelle. Cottam et al. (2003) notent que l'expression des cellules CD95 est plus importante chez les obèses. Il faut noter que la différenciation des cellules T vers le phénotype TH2 joue un rôle clef dans la diabétogénèse. Ce phénotype semble plus important au cours de l'obésité (Mito et al., 2001). L'activation de cellules -T peut être divisée en deux événements : précoce et tardif. Dans les *événements tardifs* de l'activation des cellules -T, la phospholipase A₂, en libérant l'acide arachidonique, et la phospholipase D, en produisant le diacylglycérol à partir de la phosphatidyl choline, stimulent l'activité de la PKC (Khan et Hichami, 1999). Dans les cellules -T, l'activation de la PLD est PKC-dépendante (Khan et Hichami, 1999). De ce fait, le système énergétique mitochondrial des lymphocytes et son intégrité sont indispensables lors de l'activation des lymphocytes T. Ce système mitochondrial est altéré au cours de l'obésité (Capkova et al., 2002). De surcroît, les personnes

obèses sont plus exposées aux maladies coronariennes, qui elles mêmes sont liées à la fonction immunitaire (Tounian, 2004). En effet, l'athérosclérose est une maladie artérielle silencieuse et chronique. Elle implique le recrutement des monocytes et l'activation de différents types cellulaires, en particulier les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, et les lymphocytes T de l'intima, entraînant ainsi une réponse inflammatoire chronique et locale (Tedgui et al., 2001). Les premières étapes de l'athérosclérose résultent de l'agression de l'endothélium (par des lipoprotéines oxydées, ou des cytokines par exemple) et/ou la réduction de la production de facteurs protecteurs (tels que l'oxyde nitrique ou les prostacyclines). Ces événements semblent accentués au cours de l'obésité.

D'un autre côté, l'obésité est fréquemment associée avec la stéatose hépatique (Luck et al., 2000). Le stress oxydatif et les cytokines représentent de bons candidats pour le déclenchement de cette stéatose (Yang et al., 1997). L'hyper expression et la production du TNF- α par le tissu adipeux peuvent aussi contribuer à cette anomalie au cours de l'obésité (Hotamisligil et al., 1994).

Il apparaît clairement que l'obésité s'accompagne de désordres immunologiques importants faisant intervenir les lymphocytes et les cytokines. Cependant, peu de travaux rapportent le statut immunitaire chez les enfants obèses. Il reste donc à élucider les effets de l'obésité infantile sur le système immunitaire, et les interactions entre ce système immunitaire, métabolisme et statut oxydant/antioxydant et leur rôle dans l'évolution de l'obésité chez l'enfant.

Hypothèse du Travail

L'obésité infantile est multifactorielle. De nombreuses influences, nutritionnelles, génétiques, psychologiques, environnementales vont interagir en proportion variable pour déterminer le gain de poids chez l'enfant. Dans notre pays, la prévalence de l'obésité infantile ne cesse de croître ces dernières années. Il existe donc un réel besoin de déterminer les facteurs pouvant être mis en cause dans la constitution de l'obésité infantile. D'un autre côté, l'obésité infantile est associée à des altérations métaboliques, à des modifications immunologiques, à un stress oxydatif et à un risque accru de développement de l'hypertension, de diabète et d'athérosclérose à l'âge adulte. La compréhension de la physiopathologie de l'obésité infantile et des interactions entre anomalies métaboliques -immunologiques et stress oxydatif dans l'évolution de l'obésité infantile représente une approche permettant une intervention précoce et ouvre de nouvelles voies à la prévention de l'obésité infantile.

Par conséquent, dans cette thèse de doctorat, l'obésité infantile est étudiée selon 3 approches (selon le schéma ci-dessous).

- Approche épidémiologique (IMC, données statistiques, enquêtes scolaires, socioéconomiques, dimension sociales)
- Approche clinique (dépistage, risques associés, aspects nutritionnels, activité physique)
- Approche biologique (paramètres du métabolisme des glucides, lipides, lipoprotéines, statut oxydant/antioxydant, paramètres du système immunitaire)

Selon notre hypothèse de travail, une stratégie d'action doit s'adresser de façon coordonnée aux facteurs associés à l'obésité infantile et à ses conséquences sur l'état de santé des enfants obèses dans le but de provoquer une réelle prise de conscience et lutter contre ce fléau (figure 14).

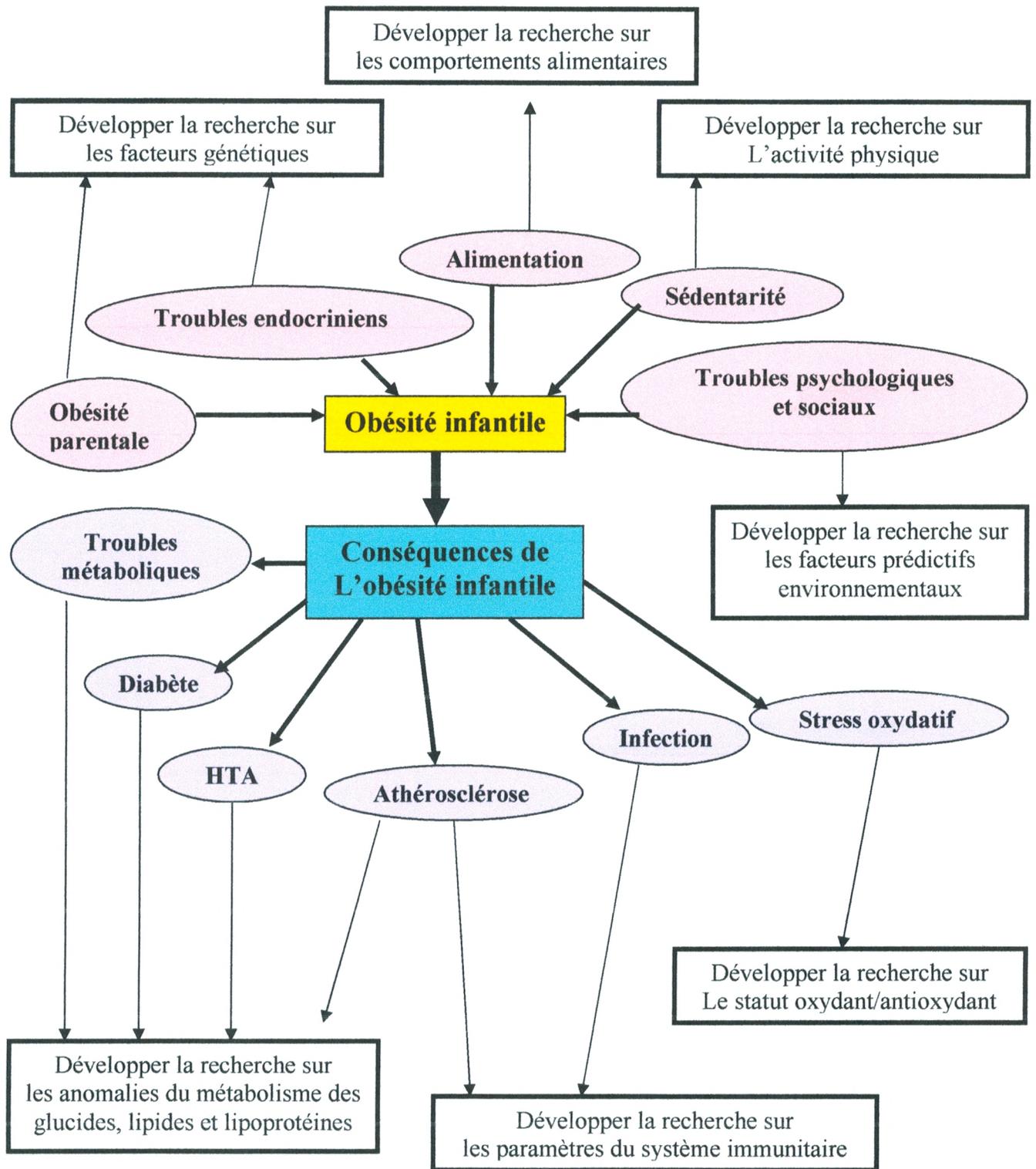


Figure 14 : Stratégie d'action et de prévention de l'obésité infantile

**MATERIEL ET
METHODES**

I. Population étudiée

Cette étude est réalisée au niveau des établissements scolaires primaires de la wilaya de Tlemcen, situés à Tlemcen ville, Remchi, Hennaya et Zenata. Un total de douze écoles primaires a été sélectionné par stratification (région géographique, type de quartier, degrés d'urbanisation, catégorie sociale) afin d'assurer la représentativité nationale de la population. Dans chacune de ces écoles, les enfants de la première classe primaire sont invités à participer à ce travail. Ainsi, l'étude a porté sur une population de 472 enfants des deux sexes, dont 103 obèses et 369 témoins tous âgés entre 6 et 8 ans. Aucun prélèvement n'a été effectué, et aucune enquête n'a été menée sans le consentement parental dûment signé au préalable. Ces derniers ont été informés sur les objectifs de ce travail, et tous les résultats nutritionnels et sanguins de leurs enfants leur ont été remis, à la fin de l'étude.

Dans un premier temps, l'âge, le poids, la taille et le sexe de l'enfant sont notés. L'obésité est définie par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ou body mass index (BMI) en divisant le poids par la taille au carré ($\text{poids}/\text{taille}^2$, Kg/m^2) à partir de courbes de corpulence qui se trouvent dans les carnets de santé. Les enfants dont l'IMC est au delà du 97ème percentile des courbes de corpulence sont considérés comme obèses (voir courbe en annexe). Par la suite, différentes enquêtes sont réalisées auprès des enfants et leurs parents portant sur le comportement et la consommation alimentaires, sur les conditions socioéconomiques et sur les facteurs prédictifs de l'obésité infantile. Les parents sont par la suite invités à emmener leurs enfants au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen ou à une clinique locale pour un prélèvement sanguin en vue des dosages des paramètres biochimiques et immunologiques constituant ainsi un bilan de santé global de l'enfant. Les enquêtes menées auprès des parents et des enfants, ainsi que les conditions de prélèvement d'échantillons sanguins suivent rigoureusement les règles fondamentales d'éthique.

II. Recherche des facteurs prédictifs de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen

II.1. Enquête socioéconomique

L'objectif de cette enquête est de contribuer à la connaissance des conditions socioéconomiques des parents des enfants obèses en les comparant à celles des enfants témoins. Un questionnaire est mené auprès des parents, examinant leur niveau d'instruction, leur activité professionnelle, leurs revenus, les conditions du logement (typologie de l'habitat, équipement sanitaire) ainsi que les

caractéristiques de la famille (voir questionnaire détaillé en annexe). Le questionnaire est remis à l'enfant, et est rempli par l'un des parents, puis complété lors d'un entretien en face à face.

II.2. Enquête sur les facteurs prédictifs

L'objectif de cette enquête est de déterminer les facteurs génétiques et environnementaux qui pourraient être à l'origine de l'apparition de l'obésité à un âge précoce. Un questionnaire portant sur ces différents facteurs (soit individuels liés à l'enfant, soit familiaux) est mené auprès des parents ainsi que des enfants, nous permettant de mieux situer la cause à l'effet (voir questionnaire détaillé en annexe).

II.3. Détermination de l'activité physique et de la sédentarité

II.3.1. Activité physique

Un questionnaire (« the physical activity questionnaire for preadolescents », PAQPA) destiné aux enfants de 6 à 12 ans a été développé sur la base de la littérature internationale sur les questionnaires liés à l'activité physique chez les enfants (Aaron et al., 1995; Deheeger et al., 1997; Sirard et Pate, 2001). L'activité physique est prise en compte dans sa globalité: elle inclut la marche, l'activité physique à l'école, à la maison, dans le cadre des transports et des loisirs. L'unité de temps rétrospective à laquelle se réfère l'ensemble des questionnaires d'activité physique est la semaine précédant l'interview. Ainsi, les questions posées aux enfants et à leurs parents concernent :

- la fréquence des jeux en plein air ;
- la fréquence des cours ou entraînements sportifs en dehors de l'école ;
- la participation à une/des compétition(s) sportives ;
- le moyen de transport le plus fréquemment utilisé pour se rendre à l'école ;
- la participation à des cours d'activité sportive à l'école ;
- le type de jeux choisis à la récréation (voir questionnaire détaillé en annexe).

Les questions permettent aussi d'évaluer la fréquence (nombre de jours sur la semaine passée) et la durée des activités physiques. L'intégration des données de fréquence, de durée, ainsi que d'intensité selon les règles préconisées du PAQPA a notamment permis d'évaluer une variable quantitative continue représentant la dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-heure/semaine (MET = « métabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h). A chaque type d'activité correspond un nombre de METs selon le PAQPA :

Activités intenses (8 METs) correspondent aux sports collectifs (basket, football,) ou individuels (natation, athlétisme, jogging,), ou encore à d'autres moments (danse de manière vigoureuse, saut répété,), où l'enfant transpire.

Activités élevées (6 METs) correspondent aux activités qui ont demandé à l'enfant un effort physique important et qui l'ont fait respirer beaucoup plus difficilement que normalement (porter de charges lourdes, bêcher le jardin, courir pendant un temps court, faire de la randonnée en montagne, faire du « step »,).

Activités modérées (4 METs) correspondent à la marche rapide, au fait de faire du vélo, du roller, ou de la trottinette tranquillement, faire du ménage..... Dans ce cas, l'enfant ne transpire pas et a une respiration normale.

L'addition des différents types d'activités physiques pour chaque enfant a permis d'obtenir un score d'activité physique en quatre classes (niveaux d'activité physique faible, moyen, intense et très intense) :

Niveau activité physique très intense : score ≥ 50 METs/semaine

Niveau activité physique intense : score 50 – 30 METs/semaine

Niveau activité physique moyenne: score 30 – 10 METs/semaine

Niveau activité physique faible: score ≤ 10 METs/semaine.

II.3.2. Sédentarité

Les loisirs d'écran sont l'une des composantes de la sédentarité et ont souvent été utilisés comme marqueurs du comportement sédentaire (Guillaume et al., 1997). Deux variables de sédentarité ont été distinguées:

- le temps passé devant la télévision, DVD ou cassettes vidéo (min/jour);
- le temps passé devant un ordinateur pour les loisirs, ou devant des jeux vidéo (min/jour);

La somme des deux précédents indices (min/jour) est considérée comme indice de sédentarité.

II.4. Enquête nutritionnelle

L'objectif de cette enquête est de contribuer à la connaissance des habitudes alimentaires des enfants témoins et obèses, tout en évaluant l'information en nutrition des parents et son impact sur le mode alimentaire de leurs enfants.

L'enquête alimentaire comprend trois rappels des 24 heures répartis aléatoirement sur 15 jours (dont un rappel des 24 heures un jour de week-end) (Montgomery et al., 2005). Ces rappels sont

réalisés chez les enfants accompagnés par leurs mères à qui on demande de décrire de la manière la plus précise possible, l'ensemble des aliments et boissons consommés au cours et/ou en dehors des repas, la veille de l'entretien, en détaillant la nature et la composition de ces consommations, ainsi que leur quantité à l'aide de photographies des portions, des mesures ménagères ou de vaisselles utilisées. Les quantités ingérées sont donc décrites par des mesures ménagères usuelles convertibles en poids (Galan et Hercberg, 1994). Pour les plats composés, la recette est demandée à la mère pour avoir les différents ingrédients. Ces données ont été complétées par des questionnaires sur l'utilisation des matières grasses ajoutées, la consommation de sel et son usage lors de la préparation des repas, et la consommation de compléments alimentaires. La consommation journalière des principaux macronutriments et micronutriments chez les enfants est estimée à l'aide d'un programme nutritionnel intégrant les compositions des différents types d'aliments (REGAL, Windows, France) (Feinberg, 2001). Le questionnaire détaillé de l'enquête nutritionnelle est donné en annexe.

III. Etude hématologique et biochimique

III.1. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes secs et sur tubes avec anticoagulant (héparine ou EDTA). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, le sang prélevé sur tubes secs est centrifugé à 3000 tours / min pendant 10 minutes à température ambiante. Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages hématologiques, puis il est centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques. Le culot restant est lavé avec l'eau physiologique, les érythrocytes sont lysées par addition d'eau distillée glacée. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours / min pendant 10 minutes. Le lysat érythrocytaire est ensuite récupéré afin de doser les paramètres érythrocytaires du statut oxydant / antioxydant.

Pour certains enfants, un prélèvement de sang supplémentaire est réalisé pour les dosages immunologiques. L'isolement des lymphocytes ainsi que le dosage du glucose et de la vitamine C se font le jour même du prélèvement.

III.2. Analyse des paramètres hématologiques

III.2.1. Frottis sanguins

Cet examen permet l'étude précise de la morphologie cellulaire ainsi que la caractérisation des différents types de cellules. Le frottis est réalisé sur une lame de verre contenant une goutte de sang bien étalée. La coloration en deux temps, permet l'identification des leucocytes grâce à leurs caractéristiques propres, en l'occurrence, les éléments acidophiles et les granulations sont mises en évidence par un colorant approprié qui n'est autre que le May-Grunwald. Le deuxième colorant : le Giemsa colore surtout les noyaux et les parties azurophiles. Le frottis est examiné au microscope à l'aide de l'objectif à immersion (objectif 100).

III.2.2 Numération globulaire

III.2.2.1. Numération des hématies

Cette technique permet le calcul du nombre absolu de cellules contenues dans un volume donné de sang. Ce dernier est amené, grâce à de l'eau physiologique 9‰, à une dilution convenable voulue. Le comptage se fait sur une cellule quadrillée (Thomas ou Malassez) placée sur un microscope.

III.2.2.2. Numération des leucocytes

Elle permet de calculer le nombre total de globules blancs contenus dans un volume donné de sang. Par contre ici, ce dernier est amené à une dilution convenable grâce au liquide de Hayem qui lyse les hématies et épargne les leucocytes. Le comptage se fait de la même façon citée précédemment.

III.2.2.3. Numération des plaquettes

Pour la numération des plaquettes contenues dans un volume sanguin, la dilution se fait dans le liquide de Marcano et le comptage se fait comme cité précédemment.

III.2.2.4. Numération de réticulocytes

La numération des réticulocytes permet d'apprécier l'activité erythropoïétique de la moelle. Le principe est basé sur le fait que les restes des ribosomes et d'ARN précipitent sous forme de substances granulo-filamenteuse, colorables sans fixation par les colorations dites vitales ou bleu de Crésyl brillant. 3 à 5 gouttes de sang sont prélevées et sont placées dans un tube à hémolyse avec une quantité égale de colorant. L'ensemble est mélangé par rotation puis incubé à 37°C pendant 15

à 20 minutes. Les globules rouges sont par la suite resuspendus par rotation et servent à la préparation de frottis sur les lames qui seront examinés au microscope.

III.2.3. Dosage de l'hémoglobine

Le dosage de l'hémoglobine se fait par méthode colorimétrique reconnue comme méthode de référence. Le Fe^{2+} de l'hémoglobine est oxydé en Fe^{3+} de la méthémoglobine par le ferricyanure de potassium. La méthémoglobine réagit par la suite avec le cyanure de potassium (KCN) pour former la cyanméthémoglobine qui est un composé stable. L'absorbance de la cyanméthémoglobine, directement proportionnelle à la concentration en hémoglobine, est mesurée à 546 nm.

III.2.4. Mesure de l'hématocrite

L'hématocrite (Ht) est le volume occupé par les hématies dans une quantité de sang connue. La détermination de l'hématocrite repose sur le fait que les constituants cellulaires du sang sédimentent par centrifugation. Le niveau du culot érythrocytaire est mesuré avec le lecteur à hématocrite qui est une règle graduée de 0 à 100%.

III.3. Paramètres biochimiques

III.3.1. Détermination des teneurs en glucose

Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence d'une enzyme qui est la glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (Le 4-amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait en spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm (Kit PROCHIMA).

III.3.2 Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (TGO, TGP)

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α cétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide α cétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les transaminases glutamo-oxaloacétique (TGO) plus connues sous le nom de Alanine amino transferase (ALAT) et glutamo-pyruvique (TGP) ou Aspartate amino transferase (ASAT). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau sérique. L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour la TGO) ou de l'alanine

(pour la TGP) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour la TGO) ou du pyruvate (pour la TGP). Les mesures sont effectuées à l'aide de réactions couplées pour permettre l'utilisation du coenzyme NADH/H⁺ dont on mesure la diminution d'absorbance. Ainsi, l'oxaloacétate est réduit en malate ou le pyruvate en lactate grâce à des déshydrogénases (MDH ou LDH) couplées à NADH/H⁺. La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité enzymatique des transaminases. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm (Kit DIALAB).

III.3.3. Détermination des teneurs en créatinine

La créatinine sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm (Kit PROCHIMA).

III.3.4. Détermination des teneurs en urée

L'urée sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacétylmonooxime et des ions Fe⁺³ (Kit PROCHIMA). L'urée réagit avec le diacétylmonooxime en présence d'ions Fe⁺³ et d'un réducteur, pour donner un complexe coloré en rose. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm.

III.3.5. Détermination des teneurs en acide urique

L'acide urique sérique est dosé par une méthode colorimétrique. L'acide urique est dosé par réduction d'un réactif phosphotungstique en milieu alcalinisé par le carbonate de sodium. L'intensité de la coloration bleue obtenue est proportionnelle à la quantité d'acide urique présent et est mesurée à une longueur d'onde égale à 620 nm (Kit PROCHIMA).

III. 3.6. Dosage de la bilirubine

Le dosage de la bilirubine se fait par une méthode basée sur la réaction entre la bilirubine et des solutions acides sulfaniliques diazotées. Des deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine conjuguée réagit directement dans la solution aqueuse tandis que la bilirubine libre attachée à l'albumine exige une solubilisation avec le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour réagir. Ainsi en présence du solvant DMSO et du réactif, la bilirubine totale est convertie en azobilirubine par l'acide sulfanilique diazotisé dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en bilirubine

de l'échantillon. L'intensité de la coloration formée est mesurée à 550 nm (Kit BIOLAB DIAGNOSTICS).

III.3.7. Dosage du calcium

La mesure du calcium dans le sérum est basée sur la formation de complexe coloré pourpre entre le calcium et l'ortho crésolphtaléine dans le milieu alcalin grâce à un groupement OH. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de calcium dans l'échantillon. La lecture se fait à 550 nm (Kit SIGMA).

III.3.8. Dosage du phosphore

En milieu alcalin, le complexe phospho-molybdate est réduit en complexe phosphomolybdique de couleur bleue dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en phosphore. La lecture se fait à 680 nm (Kit BIOMAGHREB).

III.3.9. Dosage du sodium et du potassium par photométrie de flamme

Le photomètre de flamme est un appareil qui permet de doser des solutions d'ions alcalins (ions sodium, Na^+ et ions potassium, K^+) en analysant la lumière émise par ces ions lorsqu'ils sont excités par une flamme. En effet, Na^+ et K^+ sont susceptibles d'être excités par une flamme. Des électrons sont amenés à un niveau d'énergie supérieur par chauffage dans la flamme d'un brûleur à gaz, et, lors du retour à l'état fondamental, il y a émission d'énergie lumineuse, sous forme de photons. La solution d'ions est pulvérisée avec un mélange d'air et de carburant. La flamme obtenue est colorée par l'ion à doser : jaune pour le sodium, violet pâle pour le potassium. Un filtre isole la longueur d'onde caractéristique de l'ion étudié. Un système de mesure basé sur une cellule photoélectrique, un amplificateur et un milliampèremètre, donne une valeur proportionnelle au flux lumineux reçu. L'intensité de la lumière émise, donc le flux lumineux reçu, est proportionnelle à la concentration de la solution ionique.

III.3.10. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum et des lipoprotéines

III.3.10.1. Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum. La séparation des différentes fractions de lipoprotéines est réalisée par une méthode de précipitation selon Burstein et al. (1970).

A pH neutre, et en présence de cations divalents, les poly anions peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopoly anion-cation). La précipitation des lipoprotéines se fait donc grâce aux poly anions qui se combinent non pas aux apolipoprotéines mais aux lipides.

Les poly anions souvent utilisés sont les sulfates (SO_4^{2-}), polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations les plus souvent utilisés sont le Ca^{2+} , le Mn^{2+} ou le Mg^{2+} .

Ce qui permet la précipitation sélective des fractions lipoprotéique est l'utilisation d'un même réactif de précipitation à différentes concentrations. En augmentant la concentration du réactif au fur et à mesure, ce dernier permet de séparer à partir du sérum, d'abord les VLDL, puis les LDL et enfin les HDL. Les lipoprotéines précipitées de manière sélective sont solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon tris.

III.3.10.2. Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés sur le sérum total et les différentes fractions lipoprotéiques par des méthodes enzymatiques (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A, Espagne).

Par l'action d'une enzyme, la cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydés par une cholestérol oxydase en Δ^4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

Les triglycérides (TG) sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, 4-amino-antipyrine et 4-cholorophénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm.

III.3.10.3. Détermination des teneurs en apolipoprotéines A1 et B100

Les apolipoprotéines A1 et B100 sont dosées sur le sérum par une méthode turbidimétrique (Kit SIGMA, Chemical Company, St Louis, MO, USA). Le principe de cette méthode est basé sur la combinaison des apolipoprotéines à des anticorps spécifiques présents dans le réactif et qui forment un complexe insoluble induisant une turbidité dans le milieu réactionnel. L'importance de la turbidité ainsi formée est proportionnelle à la concentration des apolipoprotéines dans l'échantillon. La turbidité est mesurée par spectrophotométrie à 340 nm.

III.3.10.4. Analyse de la composition en acides gras des lipides du sérum

L'extraction lipidique se fait à partir du sérum par un mélange méthanol/chloroforme/NaCl (2M) (1/1/0,9 ; v/v/v) pour 0,5 ml d'échantillon, selon la méthode de Bligh et Dyer (1959).

Par la suite, une quantité déterminée (30 µl) d'étalon interne (acide heptadécanoïque 17:0, C₁₇H₃₄O₂ dilué dans du benzène à 2mg/ml) est ajoutée. Après mélange au vortex, deux phases se forment, la phase inférieure est récupérée et séchée sous azote.

Après extraction, les acides gras sont tout d'abord saponifiés avec 1ml de NaOH méthanolique 0.5N, mélangés au vortex et chauffés à 80°C dans une étuve pendant 15 min. La réaction est arrêtée par un choc thermique en mettant les tubes dans un bac à glace ou sous de l'eau froide.

Cette étape est suivie par celle de la méthylation réalisée en ajoutant aux tubes 2 ml de BF₃ méthanol (Bromotrifluorométhanol à 14%) (Slover et Lanza, 1979). Après mélange au vortex, les tubes sont fermés sous azote, étuvés à 80°C pendant 20 min. La réaction est par la suite arrêtée par un choc thermique. 2 ml de NaCl saturé (35%) et 2 ml d'hexane sont ensuite ajoutés aux tubes. Après passage au vortex, deux phases se forment. La phase supérieure est prélevée pour l'injection dans le chromatographe.

La dernière étape est celle de l'analyse par la CPG (chromatographie en phase gazeuse ; BECKER instruments, downers grove, IL) ; la colonne capillaire (APPLIED SCIENCES LABS, State college, PA) est en pyrex de 39 m de longueur et 0,3 mm de diamètre interne, remplie avec du carbowax 20M (SPIRAL-RD, Couternon, France). Le chromatographe est équipé d'un injecteur de type ROS et d'un détecteur à ionisation de flamme relié à un intégrateur- calculateur ENICA 21 (DELSI instruments, Suresnes, France). L'identification des acides gras est réalisée par comparaison de leur temps de rétention avec ceux des standards d'acides gras (NUCHECK-prep, Elysiam, MN, USA). La surface des pics d'acides gras est proportionnelle à leur quantité ; elle est calculée à l'aide d'un intégrateur.

III.3.11. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43)

L'activité de la LCAT est déterminée sur du sérum frais, par conversion du ³H cholestérol en ³H cholestérol estérifié, selon la méthode de Glomset et Wright (1964), modifiée par Knipping (1986). Les liposomes, substrats exogènes pour la LCAT, sont une émulsion de cholestérol et de lécithines. La LCAT sérique permet le transfert d'un acide gras de la position 2 de la lécithine sur le 3-β-OH du cholestérol, formant le cholestérol estérifié et la lysolécithine. Deux (2) mg de cholestérol et 16 mg de lécithines d'œuf (Merck) sont solubilisés dans un mélange chloroforme/méthanol (PROLABO) (2 :1, v : v). Le mélange est séché sous azote. Après addition de 1 ml de solution

tampon 10mM tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 7,4 (tampon d'incubation), la solution subit une sonication pendant 30 minutes à 25°C. Pour chaque détermination, 88 nM de liposomes-cholestérol, 7,4 KBq ³H cholestérol (AMERSHAM, Les Ulis, France) et 0,6 nM d'albumine fraction V (MERCK, Darmstadt, Germany) sont mélangés et pré incubés avec le tampon à un volume final de 1 ml pendant 1 heure à 37°C. La réaction d'estérification débute par addition de 100µl de sérum (source enzymatique) et 10 µl de mercaptoéthanol 1M (MERCK). Après 1 heure d'incubation à 37 °C, la réaction est stoppée avec 2 ml de chloroforme/méthanol (2 :1, v :v). Après extraction et séparation des lipides par chromatographie sur couche mince en utilisant le mélange hexane/ éther éthylique/ acide acétique (90/30/1) ml (v/v/v) comme éluant, le comptage de la radioactivité du cholestérol libre et du cholestérol estérifié se fait grâce à un compteur à scintillation (BECKMAN LS 7500). L'activité de la LCAT est exprimée en nmoles de cholestérol estérifié/h/ml de sérum.

III.4. Détermination de quelques paramètres du statut oxydant antioxydant

III.4.1. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma; c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC) est déterminé par spectrofluorométrie selon la méthode de Cao et al. (1993). L'allophycocyanine (APC), une protéine fluorescente présente dans les cyanobactéries (bactéries photosynthétiques contenant, outre de la chlorophylle, différents pigments) et les algues rouges, est utilisée (Courderot-Masuyer et al., 2000). Cette protéine perd sa fluorescence lorsqu'elle est agressée par des radicaux libres. Cette sonde est très sensible aux radicaux hydroxyles qui sont générés par H₂O₂ et Cu²⁺ dans le milieu d'incubation. L'ORAC est alors la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres, donc à freiner la perte de fluorescence de l'APC.

Le milieu réactionnel (2 ml) contient 37.5 nmol/l d'APC, 9 µmol/l de CuSO₄ et 0,3% d'H₂O₂, dans du tampon phosphate 75 mmol/l, pH = 7. Ce milieu correspond au blanc de la réaction.

20 µl de plasma ou de Trolox à 1 µmol/l (C₁₄H₁₈O₄ : analogue de la vitamine E, 1 µM) sont ajoutés au milieu réactionnel qui correspond dans ce cas à l'essai ou au standard, respectivement.

La fluorescence de l'APC, à l'émission 651 nm et à l'excitation 598 nm, est mesurée toutes les 5 minutes à 37°C jusqu'à disparition totale de la fluorescence (pratiquement 1 heure après) par un spectrofluorimètre (SFM25 Kontran Instrument). On obtient des courbes cinétiques de la perte de fluorescence de chaque échantillon par rapport aux courbes blanc du milieu réactionnel et Trolox du milieu de référence.

L'utilisation du Trolox sert à protéger cette sonde. Ainsi la courbe de dégradation de la sonde (émission de fluorescence) en fonction du temps sera moins rapide donc décalée par rapport à celle

du blanc. Ainsi une unité ORAC correspond à ce décalage, soit donc à la surface de l'aire sous la courbe de la perte de fluorescence en présence du Trolox moins celle du blanc.

La courbe de décroissance en présence du plasma permet de déterminer le pouvoir antioxydant (donc protecteur) total du plasma, et sera mentionné en unité ORAC.

L'ORAC de chaque échantillon de plasma est calculé en mesurant la surface S de protection nette sous les courbes cinétiques de la perte de fluorescence de l'APC.

Ainsi : $ORAC \text{ échantillon} = (S \text{ échantillon} - S \text{ blanc}) / (S \text{ trolox} - S \text{ blanc})$

Où S = Aire calculé entre la courbe de perte de fluorescence et l'axe des temps.

L'ORAC de chaque échantillon est ainsi calculé par rapport à l'ORAC du Trolox de référence. (ORAC trolox = 1).

III.4.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Les taux de malondialdéhyde (MDA) au niveau du plasma et du lysat érythrocytaire sont déterminés par la méthode de Nourooz-Zadeh et al. (1996).

Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) afin de former un produit de condensation chromogénique de couleur rose et/ou jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. Le point culminant d'absorption de ce chromogène est à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou érythrocytaire est calculée par l'utilisation d'une courbe étalon de MDA ou par le calcul avec le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$) et est exprimée en $\mu\text{mol/l}$.

III.4.3. Détermination des protéines carbonylées (PC)

Les protéines carbonylées du plasma et du lysat érythrocytaire (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine et al. (1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophenyl hydrazone colorée. Cinquante (50) μl de plasma ou de lysat érythrocytaire sont incubés 1h à température ambiante avec 1 ml de dinitrophénylhydrazine (DNPH) à 2 g/l dans 2 mol/l de HCl ou avec seulement 1 ml de HCl à 2 mol/l pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec 200 μl d'acide trichloroacétique à

500 g/l (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol: éthylacétate 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA à 100 g/l. Le culot est solubilisé dans 6 mol/l de guanidine. Les lectures se font à 350, 360 et 375 nm. La concentration des groupements carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction ($\epsilon=21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

III.4.4. Détermination du taux d'hydroperoxydes (HD)

Les hydroperoxydes plasmatiques ou érythrocytaires (marqueurs de l'oxydation des lipides) sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange [(O-cresolsulfonphtalein-3',3''-bis (methyliminodiacetic acid sodium))] en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphenylphosphine (TPP), selon la méthode de Nourooz-Zadeh et al. (1996). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe^{2+} en Fe^{3+} en milieu acide. Les ions Fe^{3+} , en présence du xylénol orange, forment un complexe Fe^{3+} -xylénol orange.

Quatre vingt dix (90) μl de plasma ou de lysat sont incubés à température ambiante pendant 30 min avec 10 μl de méthanol (pour l'essai), ou 10 μl de triphenylphosphine (TPP) (pour le blanc). A ce mélange sont ajoutés 900 μl de réactif FOX (contenant 250 mmol/l de sulfate d'ammonium ferrique, 25 mmol/l de H_2SO_4 , 4 mmol/l de BHT et 100 μmol de xylénol orange). Après incubation pendant 30 min et centrifugation à 6000 t/ min pendant 10 min, la lecture se fait à 560 nm.

Le taux d'hydroperoxydes plasmatiques ou érythrocytaires correspond à la différence entre l'absorbance du plasma et l'absorbance du blanc divisée par le coefficient d'extinction ($\epsilon= 4,4 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}$).

III.4.5. Dosage des vitamines

III.4.5.1. Dosage des vitamines A et E

Les vitamines A (rétinol) et E (α tocophérol) plasmatiques sont analysées sur le plasma par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de Zaman et al. (1993). Cette méthode permet une analyse quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration des vitamines présentes dans le plasma, par comparaison au pic de l'étalon interne, Tocol (LARA SPIRAL, Couternon, France), introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

La phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbones (colonne C18; HP ODS Hypersil C18 ; 200 mm x 4,6 mm; Lara Spiral, maintenance temperature of analytical column, 35°C). La phase mobile est constituée par le mélange méthanol/eau (98/2, V/V), délivrée à un débit constant, 1 ml/min grâce à une pompe (Waters 501 HPLC Pomp).

Après précipitation des protéines par l'éthanol et addition de l'étalon interne (5 µg de tocol pour 200 µl de plasma), les vitamines A et E sont extraites du plasma par 2 ml d'hexane. La phase supérieure est reprise soigneusement et est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans 50 µl de diethyl éther, et complété avec 150 µl de la phase mobile méthanol/eau (95/5 ; v/v). Les dosages des vitamines A et E sont réalisés par HPLC équipé d'un détecteur à barrettes d'iode à absorption UV qui permet de détecter le pic correspondant à la vitamine E à 292nm, et celui de la vitamine A à 325nm.

III.4.5.2. Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de Roe et Kuether (1943) utilisant le réactif de coloration, le Dinitrophenylhydrazine- Thiourée- Cuivre (DTC) et une gamme étalon d'acide ascorbique le jour même du prélèvement sanguin.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, 500 µl de surnageant sont mélangés à 100 µl de réactif de DTC (acide sulfurique 9 N, contenant 2,4-dinitrophenylhydrazine à 3%, la thiourée à 0,4% et du sulfate de cuivre à 0,05%) et incubés pendant 3 heures à 37°C. La réaction est stoppée par addition de 750 µl d'acide sulfurique à 65% (v/v), et la lecture de l'absorbance se fait à 520 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

III.4.6. Détermination des activités des enzymes antioxydantes des érythrocytes

III.4.6.1. Dosage de l'activité de la catalase (CAT; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1 ml de surnageant (lysate dilué au 1/500, source de l'enzyme catalase), 1 ml d'H₂O₂, et 1 ml de tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 1 ml de réactif de coloration titanium oxyde sulfate TiOSO₄ (1,7 g dans 500 ml d'H₂SO₄ 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A1 est la concentration de H₂O₂ de départ

A2 est la concentration de H_2O_2 après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/minutes/mL.

III.4.6.2. Dosage de l'activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px; EC 1.11.1.9)

L'activité enzymatique est estimée par la méthode de Paglia et Valentine (1967) modifiée par Lawrence et Burk (1976). Le principe de cette méthode est de mesurer la capacité d'une solution à catalyser l'oxydation du glutathion réduit par l' H_2O_2 .

Pour cela, le recyclage du glutathion par la glutathion réductase est appliqué. L'oxydation du NADPH qui lui est couplé, est utilisée pour suivre la réaction. La vitesse de formation du GSH est donc mesurée en suivant la diminution de l'absorbance à 340 nm liée à la conversion du NADPH en $NADP^+$.

Le milieu réactionnel contient 10 μ l de lysat, 150 μ l de réactif contenant dans 1 ml de tampon phosphate à 50 mM, pH 7,0 (0,3 mg de glutathion réduit, 1 μ l de glutathion réductase à 1 U/L et 0,26 mg de NADPH) et 10 μ l de cumène à 1,5 mM.

La lecture se fait à 340 nm toutes les 30 secondes pendant 10 minutes.

Une gamme d'activité est nécessaire avec une enzyme d'activité connue. Pour la Glutathion réductase (100 U/ 0,22 ml), 6,6 μ l de la solution mère sont prélevés et mis dans 3 ml d'eau distillée, soit une solution de 1U/ml. Des dilutions de $1/2 = 500$ U/L à $1/64 = 15,63$ U/L sont effectuées.

Une unité de glutathion peroxydase est égale à 1μ M de NADPH oxydé par minute.

III.4.6.3. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2)

Cette activité enzymatique est déterminée par la mesure du taux de l'oxydation du NADPH en présence du glutathion oxydé (Goldberg et Spooner, 1992).

Le milieu réactionnel contient 13,5 ml de tampon phosphate (0,12 mol/L, pH 7,2 + EDTA 1 mol/L), 0,5 ml de FAD (155 μ mol/L), 0,5 ml de glutathion oxydé (40 mg/mL), 0,5 ml de DTNB (colorant), 10 μ l d'échantillon (lysate), et au bout de 5 min d'incubation, 10 μ l de NADPH (9,6 mmol/L de Na_2HCO_3 à 1%) sont ajoutés au mélange.

L'activité de la glutathion réductase est déterminée en suivant l'oxydation du NADPH et donc par conséquent la disparition du NADPH du milieu réactionnel. Par action de la glutathion réductase et en présence du NADPH, le glutathion oxydé GSSG est réduit en GSH.

La gamme d'activité est celle de la Glutathion réductase (100 U/ 0,22 ml), à partir des dilutions de $1/2 = 500$ U/L à $1/64 = 15,63$ U/L.

La lecture de la densité optique (qui régresse) se fait à 340 nm toutes les 30 secondes. L'activité enzymatique est exprimée en unité. Une unité de l'activité de la glutathion réductase est définie comme le taux d'enzyme capable d'oxyder 1mM de NADPH oxydé par minute.

III.4.6.4. Dosage de l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD; EC 1.15.1.1)

L'activité de cette enzyme est mesurée selon la méthode d'Elstner et al. (1983). Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de $MnCl_2$ et du mercaptoéthanol.

L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxyde dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du NADPH.

Quatre cents (400) μ l de réactif (éthanol/ chloroforme ; 62,5/ 37,5 ; v/v) sont ajoutés à 250 μ l de lysat afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000 t/min pendant 5 min, le surnageant est récupéré. Le milieu réactionnel contient 5 μ l de lysat, 10 μ l de tampon et 100 μ l de réactif 1 (contenant 5 ml de tampon phosphate (0,2 mol/L, pH 7,8), 1 ml d'hydroxylamine chlorure (0,69 mg/mL), 1 ml d'antraquinone (0,132 mg/mL) et 1 ml de diaphorase (1 mg/mL d'une solution de 15 U/mL)). Le mélange est ensuite incubé avec 10 μ l de NADPH pendant 15 min à température ambiante. Ensuite, 100 μ l de réactif 2 (contenant 6 ml de sulfanilamide à 10 mg/ml d'HCl à 25 % et 6 ml de naphthylethylène diamine à 0,2 mg/mL) sont ajoutés. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 minutes. La gamme d'activité est réalisée avec la SOD étalon.

III.4.7. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques

L'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux, en l'occurrence le cuivre, est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation de diènes conjugués selon la méthode d'Esterbauer (1995).

Les diènes conjugués qui sont les produits primaires de l'oxydation des lipides, se forment par réarrangement des doubles liaisons du radical lipoylé des acides gras poly insaturés, résultant du départ d'une molécule d'hydrogène sur un acide gras possédant au moins deux doubles liaisons en position 1,4- penta diène. Ces diènes conjugués possèdent un maximum d'absorption dans l'ultraviolet à 234 nm.

Les taux des diènes conjugués sont estimés en utilisant un coefficient d'extinction ($\epsilon=29.50 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Trois phases consécutives sont déterminées par les variations de l'absorbance des diènes conjugués (DO), à savoir :

- Phase de latence ou d'amorçage de la réaction qui correspond au début de l'augmentation de la densité optique par rapport à la valeur initiale DO_{Ti} . Cette phase détermine le temps Lag (minutes) qui permet d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation *in vitro*, plus T (Lag) est long et plus les lipoprotéines sont résistantes à l'oxydation.

- Phase de propagation ou la DO augmente de manière régulière.

- Phase de décomposition ou la DO atteint un plateau et commence à décliner.

A partir de la courbe, plusieurs marqueurs de l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés:

- Le taux initial des diènes conjugués (DI C T_i) qui est calculé à partir de l'absorbance initiale à 234 nm: DO_{Ti}/ϵ et est exprimée en $\mu\text{mol/L}$;

- Le taux maximum des diènes conjugués (DI C T_m) donc DO_{max}/ϵ et est exprimé en $\mu\text{mol/L}$

- Le temps T (Lag) qui correspond au début de l'augmentation de la DO, il est déduit de la courbe et exprimé en minutes.

- Le temps maximum (T $_{\text{max}}$) qui est le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale (valeur maximale de la DO); il est déduit de la courbe à partir de la densité optique maximale et exprimé en minutes.

- Taux d'oxydation qui est égal à $(DI\ C\ T_m - DI\ C\ T_i) / (T_{\text{max}} - T_{\text{Lag}})$ et est exprimé en $\mu\text{mol/L/min}$.

IV. Etude Immunologique

IV.1. Isolement des lymphocytes

L'isolement des lymphocytes se fait à partir d'un prélèvement sanguin par centrifugation dans un gradient de Ficoll. Le Ficoll, dont la densité est de 1,075, permet l'agrégation des hématies. La migration différentielle durant la centrifugation résulte en la formation de différentes couches contenant les différents types de cellules sanguines. Ainsi, les globules rouges et les granulocytes sédimentent complètement et se retrouvent dans le culot. Les lymphocytes ayant une densité inférieure à celle du Ficoll (Tableau 2) se trouvent à l'interface entre le Ficoll et le plasma après centrifugation. Ils sont par contre contaminés par d'autres cellules à sédimentation lente (Monocytes, plaquettes) (figure 1). Les lymphocytes sont récupérés de l'interface puis sont lavés pour éliminer les contaminants (Ficoll, plasma, plaquettes,...). Le lavage se fait par une solution saline équilibrée. Après mélange et centrifugation, le surnageant est éliminé. Le lavage est recommencé deux fois, et les lymphocytes isolés sont prêts à l'emploi. Les lymphocytes lavés sont

par la suite remis en suspension dans 400 μ l de milieu de culture RPMI 1640 (dont la composition est donnée en annexe).

Afin de tester la viabilité des cellules isolées, 20 μ l de cette suspension cellulaire sont prélevés dans un tube sec, complétés à 1ml de milieu RPMI 1640 et mélangés à une goutte d'une solution de bleu de trypan à 0,4 % (colorant ne permettant de distinguer que les cellules vivantes). La numération cellulaire est effectuée sur une chambre quadrillée « Cellule de Malassez ». Par la suite, et après calcul, la suspension cellulaire est ajustée à une concentration de 4.10^6 cellules/ml en vue des différentes incubations.

IV.2. Test de transformation lymphoblastique (TTL)

IV.2.1. Préparation des plaques et incubation

Le TTL permet d'étudier la prolifération in vitro des lymphocytes T et B stimulés par des agents mitogènes spécifiques. La Concanavaleine A (Con A, SIGMA, St. Louis, MO, USA), mitogène spécifique des cellules T, est utilisé à une concentration finale de 5 μ g/ml et la lipopolysaccharide (LPS, SIGMA, St. Louis, MO, USA), mitogène spécifique des cellules B, à une concentration finale de 20 μ g/ml.

Les cultures sont réalisées sur des plaques ELISA de 96 puits à fond plat (NUNC- ELISA) en triple.

Les lymphocytes sont mis en culture (4×10^5 cellules/puits) dans le milieu RPMI 1640 (ROSWELL PARK Memorial Institute Medium spécial culture cellulaire humaine) auquel sont ajoutés le tampon HEPES (25 mM), 10 % sérum du veau foetal, L - Glutamine (2 mM), 2-mercaptoethanol (5×10^{-5} M), pénicilline (100 UI/mL) et Streptomycine (100 μ g/mL) en présence ou en absence de la Con A (5 μ g/mL) ou LPS (20 μ g/mL) et de l'insuline (5 μ g/mL) (Figure 16).

Les plaques sont ensuite mises à incuber pendant 48 heures à 37°C, et 5 % de CO₂. A la fin de l'incubation, les cellules sont prélevées dans des tubes secs étiquetés au préalable. Les puits sont lavés avec 200 μ l de milieu RPMI 1640 afin de récupérer l'ensemble des cellules. La détermination de la prolifération lymphocytaire se fait par le comptage des cellules (chambre quadrillée de Malassez), la méthode MTT et le dosage des protéines totales (méthode de Lowry et al., 1951).

Une prise aliquote des suspensions cellulaires est centrifugée à 6000 tours/min pendant 15 minutes.

Le surnageant sert au dosage des interleukines IL-2 et IL-6.

Tableau 2: Taille et densité des cellules sanguines.

	Taille (μM)	Densité	Vitesse de sédimentation
Globules rouges	7 (6.5-7.5)	1.098 (1.098-1.105)	↑ ⁺
Éosinophiles	12 (12-15)	1.091 (1.087-1.096)	
Neutrophiles	12 (12-15)	1.088 (1.082-1.097)	
Basophiles	9.5 (9-10)	1.078 (1.074-1.082)	
Monocytes	15 (15-20)	1.071 (1.065-1.075)	
Lymphocytes	9 (8-10)	1.063 (1.057-1.067)	
Plaquettes	2-3	1.040	-

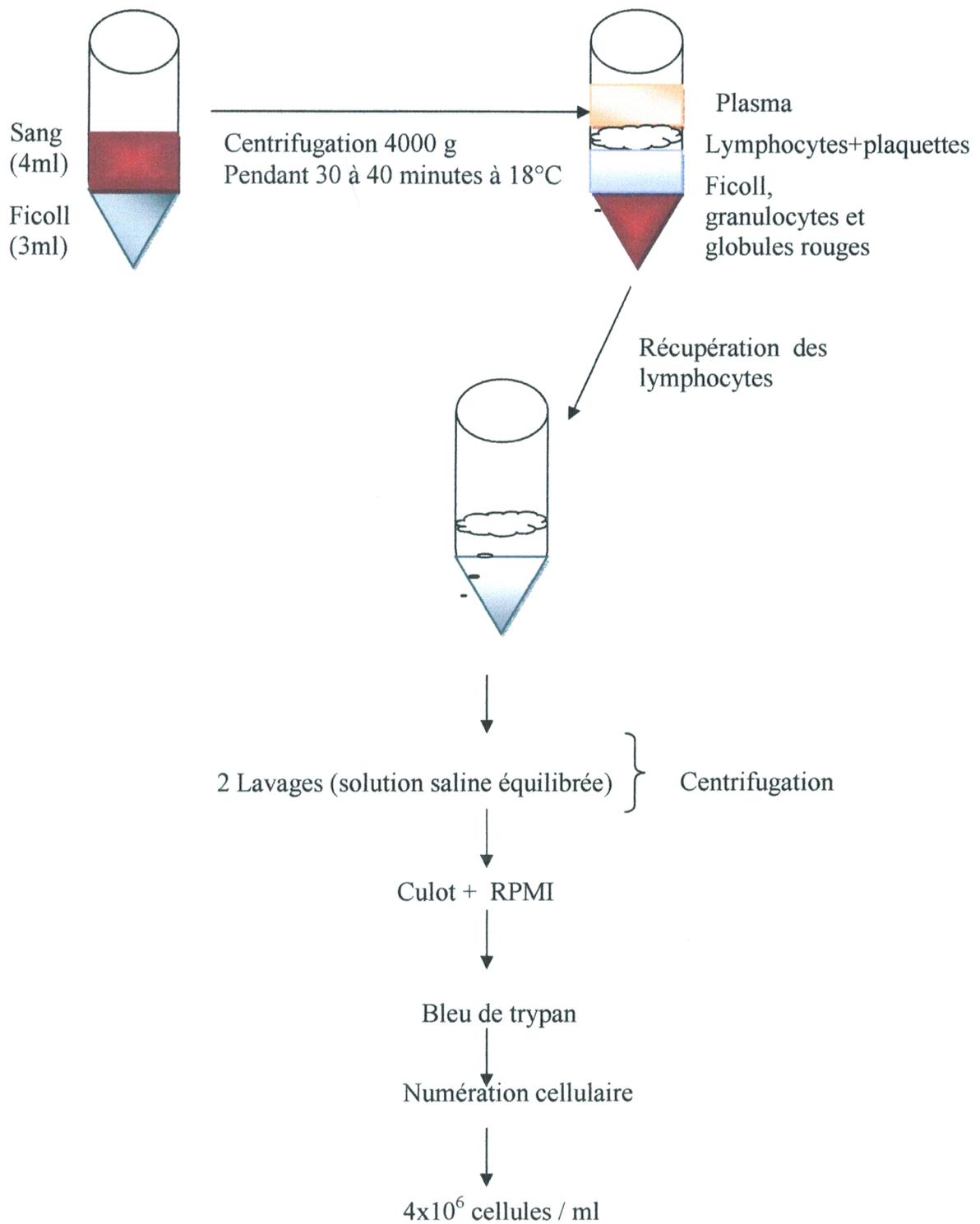


Figure 15 : Méthode d'isolement et purification des lymphocytes

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		 	 	  		 	 	  		 	 	  
B												
C												
D		 	 	  		 	 	  		 	 	  
E												
F												
G												
H												

Légende :

 : Suspension cellulaire ($4 \cdot 10^6$ cellules/ mL)

 : Concanavale A ($5 \mu\text{g/mL}$)

 : Lipopolysaccharide ($20 \mu\text{g/mL}$)

 : Insuline ($5 \mu\text{g/mL}$)

Figure 16 : Représentation schématique de la plaque d'incubation

IV.2.2. Comptage des lymphocytes

Il se fait sur la cellule de Malassez, et est basé sur le décompte des cellules colorées au bleu Trypan au microscope optique, contenues dans un volume de suspension cellulaire déterminé et à une dilution connue.

IV.2.3. Dosage des protéines (méthode de Lowry et al., 1951)

Après incubation, récolte des suspensions cellulaires et centrifugation à 6000 tours/min pendant 5 minutes, 50 µL de tampon de lyse (NaOH 0.5 N) sont ajoutés au culot cellulaire. Après vortex et centrifugation à 6000 tours/min pendant 5 minutes, 20 µL du surnageant sont prélevés pour le dosage des protéines totales. L'albumine sérique bovine (SBA) est utilisée comme standard pour la gamme étalon (SIGMA, chemical company, Saint Louis, MO).

IV.2.4. Détermination de la prolifération lymphocytaire par la méthode du MTT

La méthode du MTT est une méthode colorimétrique basée sur la capacité des enzymes mitochondriales (succinate déshydrogénase) dans les cellules vivantes de transformer les sels de tétrazolium (couleur jaune) en produits insolubles de formazan (couleur bleue violacée). La concentration de Formazan obtenue est directement proportionnelle au nombre de cellules présentes dans la suspension cellulaire. Cette technique permet de mesurer la viabilité et la prolifération lymphocytaire, et les résultats sont parallèles à ceux obtenus par la méthode de référence utilisant la thymidine radioactive incorporée dans l'ADN (Mosmann, 1983).

La solution de MTT [3-(4,5-Dimethyl thiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tétrazolium bromide] (Sigma, USA) est préparée à une concentration de 5 mg/ml dans le tampon phosphate (PBS, PH 7,5), filtrée puis conservée à 4° C à l'abri de la lumière.

Après isolement des lymphocytes par le Ficoll et le lavage, une suspension cellulaire de 1×10^6 cellules/ml sert, à la préparation de la gamme étalon suite à différentes dilutions.

100 µL de suspension cellulaire de la gamme étalon ou des différentes incubations (puits) sont incubés en présence de 10 µL de MTT (5 mg/ml) à 37° C, 5% CO₂ pendant 3 heures. L'addition de 100 µL de HCL 0,04M dans l'isopropanol permet la dissolution des cristaux bleus Formazan. La lecture des densités optiques se fait au spectrophotomètre à 630 nm. La courbe étalon permet d'obtenir directement le nombre de cellules/ml. L'indice de prolifération (PI) est aussi calculé :

PI= densité optique des cellules stimulées/ densité optique des cellules non stimulées

NB : Cellules stimulées: cellules prélevées des puits après les incubations.

Cellules non stimulées: cellules provenant de la suspension cellulaire initiale avant incubation.

IV.3. Dosage des Interleukines

IV.3.1. Dosage des Interleukines 2 (IL-2)

Le dosage des interleukines 2 (IL-2) se fait selon le protocole du kit ELIZA (GENZYME, Cambridge, MA, USA) pour IL-2 qui repose sur la mise en évidence des complexes antigènes-anticorps par un marqueur enzymatique lui-même révélabile par la transformation d'un substrat en produit coloré. Le principe est basé sur l'utilisation de deux anticorps : un anticorps monoclonal anti-IL-2 et un anticorps polyclonal conjugué à la biotine. Un revêtement d'anticorps monoclonal anti-IL-2 est appliqué dans les micropuits de la plaque ELISA afin que l'IL-2 présente dans l'échantillon ou le standard, se lie aux anticorps adsorbés dans les micropuits.

L'anticorps anti-IL-2 polyclonal conjugué à la biotine est ajouté et se lie à IL-2 capturé par le premier anticorps. L'anti-IL-2 conjugué à la biotine non lié est éliminé durant l'étape de lavage. La streptavidine-HRP est ajoutée et se lie à l'anti-IL-2 conjugué à la biotine. Pour l'incubation suivante, la streptavidine-HRP non lié est supprimée pendant le lavage, et la solution de substrat réagissant avec le HRP est ajoutée aux puits. Proportionnellement à la quantité des IL-2 présents dans l'échantillon, un produit coloré est formé. La réaction est terminée par l'addition d'acide et l'absorbance est mesurée à 450 nm. Une courbe étalon est préparée à partir du standard IL-2 fourni par le Kit de dosage.

IV.3.2. Dosage des Interleukines 6 (IL-6)

Le principe du dosage des interleukines 6 (IL-6) repose sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-IL-6 et un polyclonal anti-IL-6 conjugué à la biotine (Kit IL-6, GENZYME, Cambridge, MA, USA). La technique utilisée est comparable à celle du dosage des IL-2. La gamme étalon est préparée à partir d'un standard IL-6.

V. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de Pourcentage (pour les facteurs socioéconomiques et prédictifs de l'obésité infantile) ou de Moyenne \pm Ecart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre enfants témoins et obèses de même sexe est réalisée par le test « t » de Student ou le test Wilcoxon Mann Whitney. Les variables catégorielles sont comparées par un test de Chi deux (χ^2).

L'étude des associations entre les variables d'exposition d'intérêt (considérés comme facteurs prédictifs) et l'obésité infantile est réalisée par l'utilisation du modèle de régression logistique. Contrairement au cas de la régression linéaire, dans le modèle de régression logistique, la variable

expliquée est qualitative. La variable expliquée a systématiquement été la présence de l'obésité chez les enfants. Il s'agit d'une variable binaire en « oui/non ». Les variables « d'exposition » ont été successivement: l'activité physique et la sédentarité, les facteurs individuels et familiaux, le statut socio-économique et les comportements alimentaires. Dans la régression logistique, on évalue l'influence de ces différents facteurs sur la variable expliquée en modélisant les probabilités des différentes modalités. Ce modèle de régression logistique permet le calcul du quotient des odds ou Odds Ratio (OR) pour chaque variable. Lorsqu'OR est supérieur à 1, le facteur considéré est prédictif de l'obésité infantile. L'intervalle de confiance (IC) à 95% et le test de Qui-deux permettent de préciser la signification statistique ($P < 0.05$ ou $P < 0.01$ ou $P < 0.001$) qui représente la force de l'association. Pour un OR supérieur à 1 et un $P < 0.001$, le facteur considéré est fortement prédictif de l'obésité infantile ; mais si $P < 0.05$, il est faiblement prédictif.

Les corrélations entre les différents paramètres étudiés sont déterminées par le calcul du coefficient de corrélation « r » de Pearson.

Les différentes analyses statistiques sont réalisées grâce au logiciel STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

**RESULTATS ET
INTERPRETATIONS**

I. Recherche des facteurs prédictifs de l'obésité infantile.

I.1. Caractéristiques des enfants étudiés (Tableaux 3 et 4).

Les enfants participant à cette étude sont sélectionnés en milieu scolaire. Les deux premiers critères de sélection sont un état apparent en bonne santé de l'enfant (c'est-à-dire exempts de maladies chroniques) et l'index de masse corporelle (IMC) qui a permis de séparer les deux groupes : les enfants témoins (IMC compris entre 10^{ème} et 85^{ème} percentile des courbes de corpulence) et les enfants obèses (IMC au delà du 97^{ème} percentile des courbes de corpulence).

La participation est volontaire après avis favorable des parents. Ainsi, 369 enfants témoins et 103 enfants obèses ont accepté de participer à ce travail.

Les résultats obtenus, montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge et la taille (Tableau 3). Par contre, l'indice de masse corporelle et le poids sont augmentés d'une manière hautement significative chez les enfants obèses comparés aux témoins ($P < 0,001$ et $P < 0,01$, respectivement). De plus, les enfants obèses sont nés significativement plus lourds que les témoins, puisque leurs poids de naissance sont significativement plus élevés que ceux des enfants témoins ($P < 0,05$).

Le score d'activité physique (AP) est significativement faible ($P < 0,01$) alors que l'indice de sédentarité (SED) est élevé ($P < 0,01$) chez les enfants obèses comparés aux témoins. Ceci indique une dépense énergétique moindre chez les obèses par rapport aux témoins (Tableau 3).

Les caractéristiques de la population étudiée stratifiée selon le sexe, sont représentées dans le tableau 4. Une augmentation très significative du poids et de l'IMC ($P < 0,01$), du poids de naissance ($P < 0,05$) et de l'indice SED ($P < 0,01$) ainsi qu'une réduction significative du score AP ($P < 0,01$) sont notées chez les garçons obèses comparés aux garçons témoins, et chez les filles obèses comparées aux filles témoins.

I.2. Facteurs socio-économiques des familles des enfants étudiés (Tableau 5).

Les variables socio-économiques des deux populations étudiées sont déterminées à partir d'enquêtes sous forme de questionnaires détaillés donnés en annexes.

Les parents des jeunes obèses ou témoins ont majoritairement un niveau scolaire primaire (environ 50%). De plus, environ 25% des parents sont d'un niveau intellectuel secondaire ou supérieur quelque soit le groupe ou le sexe considéré.

Tableau 3 : Caractéristiques des enfants étudiés.

	Enfants témoins	Enfants obèses
Nombre	369	103
Age (ans)	7 ± 1,14	7,50 ± 1,20
Taille (m)	1,30 ± 0,23	1,27 ± 0,28
Poids (Kg)	28,86 ± 3,94	41,57 ± 3,79 **
IMC (Kg/m²)	17,07 ± 1,22	25,82 ± 1,06 ***
Poids de Naissance (g)	3295 ± 127	3925 ± 169 *
Score AP (METs/semaine)	36,27 ± 2,05	28,33 ± 1,73 **
SED (min/jour)	110,54 ± 16,86	187,55 ± 20,03 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille², Kg/m². **Score AP** = représente la dépense énergétique hebdomadaire liée à l'activité physique (AP) en équivalents métaboliques, exprimée en METs/semaine (MET = « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h). Les niveaux d'AP sont définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques, traduits en équivalents métaboliques (METs/semaine) :

Marche (Mets/semaine) = 3,3 x durée marche (heure) x fréquence marche (jours) ; AP modérée (Mets/semaine) = 4,0 x durée AP modérée (heure) x fréquence AP modérée (jours) ; AP intense (Mets/semaine) = 8,0 x durée AP intense (heure) x fréquence AP intense (jours). Score AP totale (Mets/semaine) = Marche (Mets/semaine) + AP modérée (Mets/semaine) + AP intense (Mets/semaine). **SED** : SED = Indice de sédentarité représente le temps (minute/jour) passé devant un écran (télévision, DVD, cassettes, jeux-vidéo ou ordinateur).

La comparaison des moyennes entre enfants témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student ou le test de Wilcoxon Mann Whitney après analyse de variance:

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

Tableau 4 : Caractéristiques des enfants étudiés selon le sexe.

Caractéristiques	Filles témoins	Filles obèses	Garçons témoins	Garçons obèses
Nombre	182	53	187	50
Age (ans)	7,50 ± 1,30	7 ± 1,40	6,50 ± 1,71	8 ± 1,67
Taille (m)	1,28 ± 0,19	1,24 ± 0,21	1,32 ± 0,27	1,30 ± 0,32
Poids (Kg)	25,38 ± 3,70	38,97 ± 2,61**	32,34 ± 4,87	44,15 ± 5,40**
IMC (Kg/m²)	15,46 ± 1,05	25,35 ± 1,64***	18,56 ± 1,76	26,12 ± 1,82 ***
Poids de Naissance (g)	3440 ± 108	3890 ± 123 *	3150 ± 99	3960 ± 113 *
Score AP (METs/semaine)	32,26 ± 2,06	25,89 ± 1,33 **	40,28 ± 2,11	30,77 ± 1,56 **
SED (min/jour)	98,37 ± 11,22	169,55 ± 17,40 **	122,67 ± 15,02	205,55 ± 20,32 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille², Kg/m². **Score AP** = représente la dépense énergétique hebdomadaire liée à l'activité physique (AP) en équivalents métaboliques, exprimée en METs/semaine (MET = « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h). Les niveaux d'AP sont définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques, traduits en équivalents métaboliques (METs/semaine) :

Marche (Mets/semaine) = 3,3 x durée marche (heure) x fréquence marche (jours) ; AP modérée (Mets/semaine) = 4,0 x durée AP modérée (heure) x fréquence AP modérée (jours) ; AP intense (Mets/semaine) = 8,0 x durée AP intense (heure) x fréquence AP intense (jours). Score AP totale (Mets/semaine) = Marche (Mets/semaine) + AP modérée (Mets/semaine) + AP intense (Mets/semaine). **SED** : SED = Indice de sédentarité représente le temps (minute/jour) passé devant un écran (télévision, DVD, cassettes, jeux-vidéo ou ordinateur).

La comparaison des moyennes entre enfants témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student le test de Wilcoxon Mann Whitney (1947) après analyse de variance:

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

Tableau 5: Facteurs socio-économiques des familles des enfants étudiés.

	Filles Témoins	Filles obèses	Garçons Témoins	Garçons obèses	CHI DEUX (χ^2)	P
Niveau Scolaire des parents						
Primaire	45,05%	47,16%	51,87%	50,00%	3,93	NS
Secondaire	21,43%	26,42%	21,39%	26,00%		
Supérieur	33,52%	26,42%	26,74%	24,00%		
Habitat						
Immeuble	28,02%	22,64%	25,66%	22%	24,77	0,001
Villa	24,72%	50,94%	36,90%	64,00%		
Maison en ruine	47,26%	26,42%	37,44%	14,00%		
Equipement sanitaire						
Cuisine	100%	100%	100%	100%	5,67	NS
Salle de bain	100%	100%	100%	100%		
Eau courante	93,40%	100%	100%	100%		
Taille du ménage:						
≤ 3 personnes	24,47%	56,60%	28,34%	52,00%	25,23	0,001
> 4 personnes	72,53%	43,40%	71,66%	48,00%		
Emploi du père:						
Travailleur instable	11,53%	0,00%	6,42%	0,00%	NS	
Ouvrier	23,07%	17,98%	21,42%	16,00%		
Enseignant	27,47%	22,64%	17,64%	24,00%		
Cadre moyen	30,77%	17,98%	19,78%	1,00%		
Commerçant	0,00%	25,50%	3,20%	25,00%		
Artisan	7,16%	16,09%	8,02%	0,00%		
Autre	0,00%	0,00%	23,52%	16,00%		
Emploi de la mère :						
Sans emploi	37,36%	52,84%	26,73%	56,00%	NS	
Etudiante	17,88%	16,98%	19,78%	14,00%		
Enseignante	14,28%	0,00%	19,78%	0,00%		
Cadre moyen	30,48%	16,98%	26,73%	22,00%		
Autre	0,00%	13,20%	6,98%	8,00%		
VII- Revenu global :						
Faible	33,52%	9,43%	34,75%	12,00%	46,67	0,0001
Moyen	50%	43,40%	44,92%	38,00%		
Elevé	16,48%	47,17%	20,33%	50,00%		

Chaque valeur représente le pourcentage des facteurs familiaux chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Les pourcentages entre les deux groupes sont comparés par le test du Chi deux (χ^2) ou NS signifie différence non significative.

Concernant l'habitat, les jeunes obèses semblent provenir d'un milieu plus favorisé que leurs témoins, vu que plus de 50% habitent des villas, et le tiers des enfants témoins habitent des maisons en ruine.

L'équipement sanitaire semble adéquat pour les deux groupes, vu que quelque soit le type d'habitat, tous sont pourvus de salles de bains, de cuisines et d'eau courante.

La taille des ménages est dans la majorité des cas supérieure à 4 personnes par famille des filles et garçons témoins. Cependant, les enfants obèses sont majoritairement issus de famille où le nombre d'individus ne dépasse pas les 3 personnes et ce, quelque soit le sexe (Tableau 5).

Les enfants obèses ont pour la plus part un père commerçant, enseignant ou cadre moyen et une mère au foyer ou cadre moyen. Les enfants témoins ont surtout un père ouvrier ou enseignant ou cadre moyen et une mère au foyer, enseignante ou cadre moyen. L'emploi des personnes participant à notre étude est ainsi très variable regroupant différentes fonctions publiques et privées. Le revenu global parental des jeunes obèses est dans la majorité des cas élevé ou moyen, alors que celui des parents des témoins est faible ou moyen.

I.3.Facteurs individuels associés à l'obésité infantile (Tableau 6)

Les facteurs étiologiques de l'obésité infantile liés à l'enfant, montrent que le poids de naissance des enfants obèses est dans la majorité des cas soit inférieur à 2,5 kg (hypotrophie fœtale), soit supérieur à 4 kg (macrosomie) aussi bien chez les filles que chez les garçons. Alors que plus de 50 % des enfants témoins ont un poids de naissance compris entre 2,6 et 3,9 Kg.

L'activité physique chez les filles et garçons obèses est majoritairement faible ou moyenne, alors qu'elle est moyenne ou intense chez les enfants témoins (Tableau 6).

Plus de 50% des jeunes obèses passent plus de deux heures par jour devant un écran (télévision, ordinateur, vidéo) quelque soit le sexe, contrairement à leurs témoins qui ne le font que rarement ou moins d'une heure par jour.

La durée de sommeil est faible chez les enfants obèses dont la majorité n'atteint pas les 8 heures de sommeil requis à cet âge là. Au contraire, plus de 50% des enfants témoins dorment plus de 8 heures par jour.

L'enquête prouve aussi que les jeunes obèses utilisent un véhicule dans leurs déplacements (45 à 50%) et marchent donc peu contrairement aux témoins qui font énormément de marche à pieds (70%), quelque soit le sexe considéré.

De plus, les enfants témoins semblent être bien plus agités et plus gais que les jeunes obèses qui sont plutôt lents, calmes dans leurs gestes et sont plus anxieux, plus déprimés.

Tableau 6: Facteurs individuels associés à l'obésité infantile

Facteurs	Obèse (n=103)		Témoin (n=369)		CHI DEUX (χ^2)	P
	Garçon (50)	Fille (53)	Garçon (187)	Fille (182)		
Catégorie poids de naissance						
≤ 2,5 Kg	38,00%	35,84%	23,52%	18,13%	30,25	0,001
2,6 – 3,9 Kg	24,00%	35,84%	53,48%	62,63%		
≥ 4 Kg	38,00%	28,32%	23,00%	19,24%		
Activité physique						
Faible	40,00%	45,28%	8,02%	7%	90,19	0,00001
Moyenne	38,00%	37,74%	35,30%	40,65%		
Intense	22,00%	16,98%	56,68%	52,75%		
Sédentarité (TV, Ordinateur, Jeux video)						
Jamais ou rarement	16%	23%	36%	42%	76,28	0,00001
≤ 1 heure / jour	24%	26%	39%	41%		
≥ 2 heures / jour	56,00%	51%	25%	17%		
Durée de sommeil						
> 8 heures / jour	26,00%	20,75%	57,23%	51,20%	46,05	0,0001
8 – 6 heures / jour	38,00%	39,62%	32,08%	32,86%		
≤ 5 heures / jour	0,36	0,3963	0,1069	0,1594		
Moyen de transport						
Voiture	46,00%	49,05%	16,04%	51,20%	50,53	0,0001
Bus	22,00%	11,33%	14,43%	32,86%		
Marche à pieds	32,00%	39,62%	69,53%	15,94%		
Activité d'agitation						
Enfant calme et geste lent	52,00%	58,49%	11,67%	20,32%	77,46	0,00001
Agitation moyenne	18,00%	13,20%	33,68%	26,38%		
Agitation forte	14,00%	13,20%	39,06%	37,92%		
Croisement/ Décroisement des mains/Balancement des pieds	16,00%	15,11%	15,50%	15,38%		
Etat psychologique de l'enfant						
Gaité	26,00%	20,75%	54,01%	48,35%	62,25	0,0001
Anxiété	20,00%	26,41%	16,04%	9,89%		
Dépression	14,00%	9,43%	2,67%	3,29%		
Ennui/solitude	56,00%	54,71%	16,04%	28,02%		
Stress/Dégout	50,00%	49,05%	27,27%	24,17%		

Chaque valeur représente le pourcentage des facteurs familiaux chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Les pourcentages entre les deux groupes sont comparés par le test du Chi deux (χ^2)

I.4. Facteurs familiaux associés à l'obésité infantile (Tableau 7)

Les facteurs étiologiques de l'obésité infantile liés à la famille montrent que l'IMC de la mère est supérieur ou égal à 30 kg/m² dans 58% des familles des obèses alors qu'il reste normal ou inférieur à 25 kg/m² dans à peu près 50% des cas témoins. La distribution des IMC des pères est identique dans les quatre groupes d'enfants étudiés.

Plus de 57 % des garçons témoins et plus de 69% des filles témoins n'ont aucun parent obèse, par contre dans leurs familles, 20 à 28% ont au moins un membre obèse. Cependant, 45,56% des garçons obèses et 56,22% des filles obèses ont les deux parents obèses, en plus d'une présence d'obésité familiale dans 8 à 10% des cas.

Près de 50% des jeunes témoins, et près de 100% des jeunes obèses ont subi un événement familial autre qu'un divorce, un décès ou des conflits, comme par exemple enfant battu, éloignement des parents.....

I.5. Comportements alimentaires des enfants étudiés (Tableau 8)

Plus du tiers des enfants obèses n'ont pas été allaité au sein, et pour ceux qui l'ont été, 20% des garçons et 28% des filles ont dépassé les 4 mois. Cependant, plus de 80% des enfants témoins ont été allaités au sein.

Les enfants obèses ont, dans la majorité des cas, reçu des farines dans leurs biberons et des aliments solides à un âge précoce contrairement aux témoins.

La consommation des fruits et légumes semble être variée dans les deux groupes.

La prise du petit déjeuner est irrégulière chez la majorité des obèses alors que les jeunes témoins le prennent quotidiennement. Les obèses ont tendance à consommer plus de boissons sucrées et moins les produits laitiers contrairement aux enfants témoins. En outre, ils grignotent plus entre les repas (Tableau 8).

I.6. Facteurs prédictifs de l'obésité infantile (analyse logistique ; Tableau 9)

Afin de déterminer les facteurs prédictifs de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen, une analyse logistique est réalisée, introduisant les différents facteurs étiologiques comme variables d'exposition. Les valeurs des quotients des odds ou Odds Ratio (OR) pour chaque variable, montrent qu'un poids de naissance < 2,5 Kg ou > 4 Kg est un facteur prédictif de l'obésité infantile (OR>1 ; P<0,05).

Tableau 7: Facteurs familiaux associés à l'obésité infantile.

Facteurs	OBESES		TEMOINS		CHI DEUX (χ^2)	P
	Garçon (50)	Fille (53)	Garçon (187)	Fille (182)		
Catégorie IMC du père						
$\leq 25 \text{ kg / m}^2$	46%	41,50%	55,08%	58,80%	6,76	NS
25 – 30 kg / m ²	44%	49,05%	35,82%	34,06%		
$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	10%	9,45%	9,10%	7,14%		
Catégorie IMC de la mère						
$\leq 25 \text{ kg / m}^2$	10,00%	13,00%	55,08%	45,05%	103,25	0,0001
25 – 30 kg / m ²	32,00%	26,00%	39,03%	49,45%		
$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	58,00%	61,00%	5,89%	5,50%		
Présence ou non d'obésité dans la famille						
Aucun parent	0,00%	0,00%	57,75%	69,23%	NS	
L'un des parents	36,00%	43,40%	13,90%	10,43%		
Les deux parents	56,00%	45,28%	0,00%	0,00%		
Membre autre que les parents	8,00%	11,32%	28,35%	20,34%		
Présence d'un événement familial						
Décès	14,81%	0,00%	12,66%	20,73%	NS	
Pression et conflits	5,56%	14,03%	12,66%	15,85%		
Autres	79,63%	85,97%	74,68%	63,42%		

Chaque valeur représente le pourcentage des facteurs familiaux chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Les pourcentages entre les deux groupes sont comparés par le test du Chi deux (χ^2) ou NS signifie différence non significative.

Tableau 8: Comportements alimentaires des enfants étudié.

Facteurs	Obèse (n=103)		Témoin (n=369)	
	Garçon (50)	Fille (53)	Garçon (187)	Fille (182)
Allaitement maternel				
Jamais	35,34 %	33,42 %	8 %	5,25 %
Jusqu'à 3 mois	44,37 %	38,25 %	23,33 %	27,14 %
De 3 mois à 1an	20,25 %	25,08 %	45 %	38,78 %
1an et plus	0,00 %	3,25 %	23,66 %	28,80 %
Ajout des farines dans le biberon				
Jamais	0,00 %	4,75 %	38,56 %	40 %
Jusqu'à 4 mois	40,38 %	29,33 %	36 %	43,05 %
De 4 mois à 1an	30 %	45,27 %	17,56 %	14,93 %
1an et plus	29,60 %	20,63 %	7,86 %	2 %
Introduction des aliments solides				
≤ 4 Mois	48,87 %	50,27 %	20,66 %	15 %
4 - 6 Mois	32,25 %	37,06 %	60,17 %	63,33 %
≥ 6 Mois	18,85 %	12,66 %	19,15 %	21,65 %
Consommation fruits et légumes				
≥ 5 variétés / jours	27,66 %	30,25 %	34,25 %	29 %
< 5 variétés / jours	40,33 %	48,67 %	45,66 %	50 %
Parfois	32 %	21,05 %	20,07 %	21 %
Prise du petit-déjeuner:				
Régulièrement	33,33 %	29,66 %	58,66 %	60 %
Parfois	36 %	43 %	31,33 %	30,66 %
Jamais	30,65 %	27,33 %	10 %	9,33 %
Consommation de boissons sucrées				
Régulièrement	48,35 %	55 %	30,66 %	27 %
Parfois	33 %	34 %	40 %	38,66 %
Jamais	18,63 %	11 %	29,34 %	34,33 %
Consommation de lait et produits laitiers				
Jamais	36 %	30,33 %	10 %	15,66 %
Au petit déjeuner	25 %	40 %	22 %	20 %
Aux deux repas	33 %	25,66 %	45 %	37,33 %
Aux trois repas et plus	6 %	4 %	23 %	27 %
Grignotage (chips, friandise,.....)				
Régulièrement	50 %	45 %	25 %	30 %
Parfois	40 %	48 %	40 %	43 %
Jamais	10 %	7 %	35 %	27 %

Chaque valeur représente le pourcentage des facteurs liés au comportement alimentaire chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Tableau 9: Facteurs prédictifs de l'obésité infantile (analyse logistique)

	Garçons OR (95% IC)	Filles OR (95% IC)
Catégorie poids de naissance		
≤ 2,5 Kg	2,30 (1,10 – 3,93) *	3,16 (2,04 – 4,71) *
2,6 – 3,9 Kg	0,59 (0,31 – 0,83)	0,54 (0,18 – 0,72)
≥ 4 Kg	2,85 (1,78 – 4,40) *	3,09 (1,8 – 5,98) *
Allaitement maternel		
Jamais	3,20 (1,56 – 5,60) *	3,10 (1,93 – 4,77) *
Jusqu'à 3 mois	0,47 (0,20 – 1,13)	0,58 (0,27 – 1,26)
De 3 mois à 1an	0,94 (0,74 – 2,21)	0,91 (0,39 – 2,14)
1an et plus	0,78 (0,45 – 2,25)	0,93 (0,44 – 2,33)
Introduction des aliments solides		
≤ 4 Mois	5,95 (2,81 – 9,65) **	4,95 (2,13 – 11,57) **
4 - 6 Mois	0,81 (0,36 – 1,82)	0,81 (0,45 – 2,27)
≥ 6 Mois	0,42 (0,15 – 1,04)	0,65 (0,31 – 1,58)
Consommation de boissons sucrées		
Régulièrement	3,95 (1,81 – 6,65) *	2,95 (1,13 – 5,58) *
Parfois	0,91 (0,26 – 1,26)	0,65 (0,22 – 1,87)
Jamais	0,35 (0,09 – 0,84)	0,45 (0,20 – 0,89)
Consommation de lait et produits laitiers		
Jamais		
Au petit déjeuner	6,80 (2,56 – 10,06) **	5,98 (2,95 – 14,07) **
Aux deux repas	0,47 (0,20 – 1,93)	0,82 (0,37 – 1,67)
Aux trois repas et plus	0,94 (0,45 – 2,61)	0,77 (0,30 – 2,48)
	0,33 (0,15 – 0,95)	0,53 (0,24 – 0,93)
Grignotage (chips, friandise,.....)		
Régulièrement	2,80 (1,02 – 3,33) *	2,26 (1,04 – 3,72) *
Parfois	0,79 (0,35 – 1,83)	0,58 (0,38 – 1,72)
Jamais	0,85 (0,18 – 1,40)	0,39 (0,18 – 1,95)
Activité physique		
Faible	18,86 (8,31 – 32,35) ***	17,14 (8,06 – 30,08) ***
Moyenne	0,31 (0,09 – 1,50)	0,41 (0,14 – 1,34)
Intense	0,15 (0,01 – 0,40)	0,12 (0,03 – 0,57)
Très intense	0,17 (0,07 – 0,66)	0,22 (0,08 – 0,89)
Sédentarité		
Jamais ou rarement	0,53 (0,28 – 1,70)	0,62 (0,36 – 1,59)
≤ 1 heure/ jour	0,98 (0,39 – 1,65)	0,82 (0,38 – 1,81)
≥ 2 heures/ jour	16,21 (3,45 – 23,22) ***	14,86 (5,99 – 25,90) ***
Durée de sommeil		
> 8 heures / jour	0,59 (0,13 – 0,86)	0,64 (0,15 – 0,92)
8 – 6 heures / jour	0,59 (0,17 – 1,34)	0,81 (0,14 – 2,01)
≤ 5 heures / jours	2,33 (1,11 – 5,04) *	1,63 (1,02 – 3,83) *
Catégorie IMC mère		
≤ 25 Kg / m ²	0,68 (0,33 – 1,46)	0,78 (0,46 – 2,49)
25 – 30 Kg / m ²	0,73 (0,34 – 1,58)	0,55 (0,15 – 1,30)
≥ 30 Kg / m ²	12,82 (8,13 – 24,09) ***	13,80 (6,51 – 17,20) ***
Niveau scolaire des parents		
Primaire	0,48 (0,23 – 1,21)	0,65 (0,30 – 1,22)
Secondaire	0,65 (0,32 – 1,51)	0,56 (0,18 – 1,06)
Supérieur	1,69 (1,06 – 2,52) *	2,33 (1,43 – 3,79) *
Revenu familial		
Bas	0,62 (0,33 – 1,55)	0,56 (0,25 – 1,07)
Moyen	0,79 (0,53 – 1,69)	0,84 (0,35 – 1,72)
Elevé	4,48 (1,13 – 7,83) **	5,66 (1,49 – 9,32) **
Présence d'obésité dans la famille		
Aucun parent	0,60 (0,26 – 1,60)	0,50 (0,23 – 1,07)
L'un des parents	1,87 (1,04 – 3,13) *	1,98 (1,27 – 4,26) *
Les deux parents	5,94 (2,74 – 10,21) **	4,91 (1,39 – 8,14) **
Membre autre que les parents	0,78 (0,45 – 2,25)	0,93 (0,44 – 2,33)

OR : Odds ratio obtenus après analyse logistique, lorsque OR est supérieur à 1 le facteur considéré est prédictif de l'obésité infantile. IC : intervalle de confiance, donne la signification statistique : * P< 0,05; ** P< 0,01; *** P<0,001 ; NB : seuls les facteurs prédictifs de l'obésité infantile sont représentés dans ce tableau.

L'absence de l'allaitement maternel, l'introduction précoce d'aliments solides, la consommation régulière de boissons sucrées, le grignotage régulier et l'absence de consommation de produits laitiers sont tous des facteurs prédictifs puisque leurs OR sont supérieurs à un avec un $P < 0,05$ ou $P < 0,01$. De plus, une activité physique faible ($P < 0,001$), une sédentarité élevée ($P < 0,001$) et une durée de sommeil inférieure à 5 heures/nuit ($P < 0,05$) sont aussi des facteurs prédictifs de l'obésité infantile aussi bien chez les filles que chez les garçons.

D'autres facteurs liés à la famille comme un IMC maternel supérieur à 30 Kg/m^2 , un niveau scolaire des parents et un revenu élevés, ainsi que la présence d'obésité parentale présentent tous un OR supérieur à un et sont donc considérés comme facteurs prédictifs de l'obésité infantile.

I.7. Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les enfants témoins et obèses (Tableaux 10 et 11)

L'estimation de la ration alimentaire chez les deux populations est réalisée grâce aux enquêtes nutritionnelles basées sur la technique du rappel des 24 heures.

L'apport calorique total, exprimé en kcal/jour est augmenté d'une façon hautement significative chez les obèses comparés aux témoins (Tableau 10). Cela s'explique par une augmentation significative des protéines totales ($P < 0,05$) et des glucides totaux ($P < 0,01$), avec élévation significative de la consommation des sucres simples et complexes chez les enfants obèses. L'augmentation très significative des lipides totaux ($P < 0,01$) chez les jeunes obèses est due à l'ingestion excessive de tous les types d'acides gras (saturés, mono insaturés, poly insaturés) et même celle du cholestérol ($P < 0,05$). La consommation des fibres alimentaires est aussi élevée chez les obèses ($P < 0,05$). Les mêmes variations sont notées chez les filles et les garçons obèses comparés à leurs témoins respectifs (Tableau 11).

I.8. Apport journalier en micronutriments chez les enfants témoins et obèses (Tableaux 12 et 13)

Une augmentation très significative de la consommation alimentaire en sodium et phosphore est observée chez les obèses comparés aux témoins ($P < 0,01$).

La consommation alimentaire en magnésium et potassium est plus importante chez les obèses comparés aux témoins ($P < 0,05$). Celle en fer est sensiblement la même pour les deux groupes d'enfants alors que celle en calcium est faible chez les obèses ($P < 0,05$). De plus, la consommation des vitamines A et E ne varie pas alors que celle de la vitamine C est diminuée de façon significative chez les enfants obèses comparés aux témoins ($P < 0,05$).

Les mêmes variations sont observées lorsque la population est stratifiée selon le sexe (Tableau 13).

Tableau 10: Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les enfants témoins et obèses.

Nutriments	Enfants témoins	Enfants obèses
Apport calorique total (Kcal/J)	1694,79 ± 83,95	2193,33 ± 76,67 ***
Protéines totales (g/J)	53,04 ± 4,66	65,97 ± 6,27 *
Glucides totaux (g/J)	223,52 ± 27,62	288,17 ± 16,21 **
Sucres simples (g/J)	81,73 ± 6,41	105,90 ± 8,43 *
Sucres complexes (g/J)	141,75 ± 10,96	182,36 ± 12,17 *
Fibres (g/J)	18,29 ± 3,81	31,55 ± 8,99 *
Lipides totaux (g/J)	59,32 ± 7,68	86,64 ± 8 **
Acides gras saturés (g/J)	21,73 ± 3,37	32,26 ± 4,28 *
Acides gras mono insaturés (g/J)	18,93 ± 3,40	25,35 ± 3,91*
Acides gras polyinsaturés (g/J)	18,64 ± 3,12	29,01 ± 2,68 *
Cholestérol (mg/J)	123,06 ± 10,10	186,76 ± 15,58 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

Tableau 11: Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Nutriments	Filles témoins	Filles obèses	Garçons témoins	Garçons obèses
Apport calorique total (Kcal/J)	1673,10 ± 70,94	2046,64±93,78** *	1716,48 ± 86,96	2340,03 ± 73,56***
Protéines totales (g/J)	53,15 ± 8,77	61,30 ± 7,34 *	52,94 ± 6,55	70,65 ± 8,22 *
Glucides totaux (g/J)	217,25 ± 26,72	268,52 ± 39,79**	229,79 ± 38,52	307,83 ± 42,64**
Sucres simples (g/J)	68,24 ± 5,60	89,71 ± 9,86 *	95,23± 8,32	122,10 ± 12 *
Sucres complexes (g/J)	148,98 ± 14,19	179,00 ± 16,96 *	134,54 ± 15,74	185,73 ± 17,38 *
Fibres (g/J)	17,72 ± 2,13	30,96 ± 7,61*	18,86 ± 4,49	32,15 ± 12,38 *
Lipides totaux (g/J)	56,68 ± 6,41	78,31 ± 7,49 **	61,97 ± 8,96	94,97 ± 8,51 **
Acides gras saturés (g/J)	22,21 ± 3,19	29,88 ± 4,87 *	21,25 ± 1,55	34,65 ± 5,69 *
Acides gras mono insaturés (g/J)	17,70 ± 2,14	21,24 ± 3,36 *	20,17 ± 4,66	29,47 ± 2,46 *
Acides gras polyinsaturés (g/J)	16,76 ± 3,94	27,18 ± 3,27 *	20,55 ± 3,3	30,85 ± 4,11 *
Cholestérol (mg/J)	116,79 ± 16,2	189,50 ± 17,74 **	129,35 ± 18,22	184,03 ± 15,42 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

Tableau 12: Apport journalier en micronutriments chez les enfants témoins et obèses.

Micronutriments	Enfants témoins	Enfants obèses
Sodium, Na⁺ (mg/J)	1056,28 ± 109,61	1598,33 ± 139,3**
Magnésium, Mg²⁺(mg/J)	112,19 ± 16,45	146,06 ± 10,58*
Phosphore, P (mg/J)	444,55 ± 34,44	649,15 ± 34,66**
Potassium, K⁺ (mg/J)	1837,61 ± 87,65	2817,33 ± 93,82*
Calcium, Ca²⁺ (mg/J)	623,97 ± 59,54	503,01 ± 70,57 *
Fer, Fe (g/J)	6,15 ± 1,29	6,51 ± 1,23
Vitamine A (µg/J)	313,47 ± 37,14	334,83 ± 34,46
Vitamine E (mg/J)	6,97 ± 1,46	6,9 ± 1,50
Vitamine C (mg/J)	57,01 ± 3,37	30,91 ± 4,45*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

Tableau 13: Apport journalier en micronutriments chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Micronutriment	Filles témoins	Filles obèses	Garçons témoins	Garçons obèses
Sodium, Na⁺ (mg/J)	1052,02 ± 123,13	1684,49± 130,95**	1060,55 ± 96,10	1512,18 ± 147,65 **
Magnésium, Mg^{+ 2} (mg/J)	105,73 ± 14,52	147,16 ± 9,45 *	118,65± 18,39	146,65 ± 11,72 *
Phosphore, P (mg/J)	456,44 ± 32,08	638,82 ± 40,10 *	432,66 ± 36,81	659,49 ± 29,22 **
Potassium, K⁺ (mg/J)	1689,24 ± 59,00	2518,22 ± 84,92**	1985,98 ± 116,31	3116,44± 102,73**
Calcium, Ca⁺² (mg/J)	583,09± 72,3	483,52 ± 43,03 *	664,86 ± 186,78	522,51± 98,12 *
Fer, Fe (g/J)	6,34 ± 1,81	6,89± 1,41	5,97 ± 0,77	6,14 ± 1,05
Vitamine A (µg/J)	326,12 ± 51,74	342,31 ± 33,87	300,82 ± 22,54	327,35 ± 35,05
Vitamine E (mg/J)	7,11 ± 1,78	7,23 ± 1,92	6,84 ± 1,15	6,57 ± 1,09
Vitamine C (mg/J)	54.11 ± 2.23	30,36 ± 3,57 *	59,91 ± 4,52	31,47 ± 5,34 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

I.9. Apport calorique et consommation journalière des macro et micronutriments par surface corporelle (m²) chez les enfants témoins et obèses (Tableau 14).

La surface corporelle des enfants est calculée en utilisant la formule de Mosteller (1987) $SC [m^2] = [\text{poids (kg)} \times \text{taille (cm)}] / 3600$. L'apport calorique exprimé en Kcal/m²/24h et l'apport en lipides exprimés en g/m²/24h restent significativement élevés chez les enfants obèses par rapport aux témoins ($p < 0.05$) alors que la consommation des protéines totales et des glucides (exprimés en g/m²/24h) ne varie pas significativement chez les obèses comparés aux témoins. De plus, la consommation des AGPI, des fibres et du cholestérol chez les enfants obèses par rapport à la surface corporelle, est significativement plus élevée que celle des témoins.

Concernant les micronutriments, la consommation alimentaire en sodium, phosphore, potassium (exprimés en mg/m²/24h) est significativement plus élevée alors que celle en calcium et vitamine C (mg/m²/24h) est significativement plus faible chez les enfants obèses comparés aux enfants témoins.

I.10. Répartition des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe (Figure 17, Tableau A1 en Annexe).

La répartition de l'apport calorique journalier concernant les différents nutriments montre que les garçons et les filles obèses ingèrent quotidiennement plus de calories lipidiques ($P < 0,01$), glucidiques ($P < 0,05$) et protéiques ($P < 0,05$) que leurs témoins respectifs.

I.11. Proportion des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses (Figure 18 Tableau A2 en Annexe).

Exprimée en proportion par rapport à l'apport calorique total, la consommation journalière relative (%) des macronutriments montre que seul le pourcentage des lipides ingérés est significativement plus élevé chez les enfants obèses par rapport à leurs témoins ($P < 0,05$) quel que soit le sexe ; ceux des protéines et des glucides ne varient pas significativement entre les deux populations étudiées.

I.12. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les enfants témoins et obèses selon le sexe (Figure 19, Tableau A3 en Annexe).

Pour ce qui est des apports relatifs en acides gras, les pourcentages des acides gras saturés et mono insaturés restent sensiblement les mêmes pour les deux populations étudiées, sauf pour les acides gras polyinsaturés où une augmentation significative est notée chez les filles et garçons obèses comparés à leurs témoins respectifs ($P < 0,05$).

Par conséquent, le rapport acides gras polyinsaturés/acides gras saturés est augmenté de manière significative chez les obèses comparés aux témoins des deux sexes ($P < 0,05$).

Tableau 14 : Apport calorique et consommation journalière des macro et micronutriments par surface corporelle (m²) chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins	Enfants obèses
Macrnutriments		
Apport calorique total (Kcal/m²/24h)	1661,55 ± 48,63	1812,66± 55,67*
Protéines totales (g/m²/24h)	52± 3,52	53,85± 5,27
Glucides totaux (g/m²/24h)	219,13± 22,33	238,15± 14,20
Sucres simples (g/m²/24h)	80,12± 4,63	87,52± 5,23
Sucres complexes (g/m²/24h)	138,97± 8,97	150,7± 10,25
Fibres (g/m²/24h)	17,93± 2,63	26,07± 5*
Lipides totaux (g/m²/24h)	58,15± 4,56	71,6± 5,2*
Acides gras saturés (g/m²/24h)	21,3± 2,56	25,66± 3,56
Acides gras mono insaturés (g/m²/24h)	18,55± 2,60	20,95± 2,96
Acides gras polyinsaturés (g/m²/24h)	18,2±2,25	24,97± 2,52*
Cholestérol (mg/m²/24h)	123,06± 8,80	154,34± 6,63*
Micronutriments		
Sodium, Na⁺ (mg/m²/24h)	1035,56± 60,62	1320,93± 55,32*
Magnésium, Mg⁺ (mg/m²/24h)	109,99±15,30	120,71± 9,63
Phosphore, P (mg/m²/24h)	435,83±22,24	536,48± 21,56*
Potassium, K⁺ (mg/m²/24h)	1801,57± 65,30	2328,37± 79,52*
Calcium, Ca⁺ (mg/m²/24h)	611,73± 45,42	415,71± 37,23*
Fer, Fe (g/m²/24h)	6,02± 1,01	5,38± 1,10
Vitamine A (µg/m²/24h)	307,32± 35,12	276,71± 31,31
Vitamine E (mg/m²/24h)	6,83± 1,06	4,71± 1,20
Vitamine C (mg/m²/24h)	55,89± 3,28	25,54± 4,00*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La surface corporelle est calculée selon la formule de Mosteller (1987)

$$SC [m^2] = \sqrt{[poids (kg) \times taille (cm)] / 3600}$$

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,05

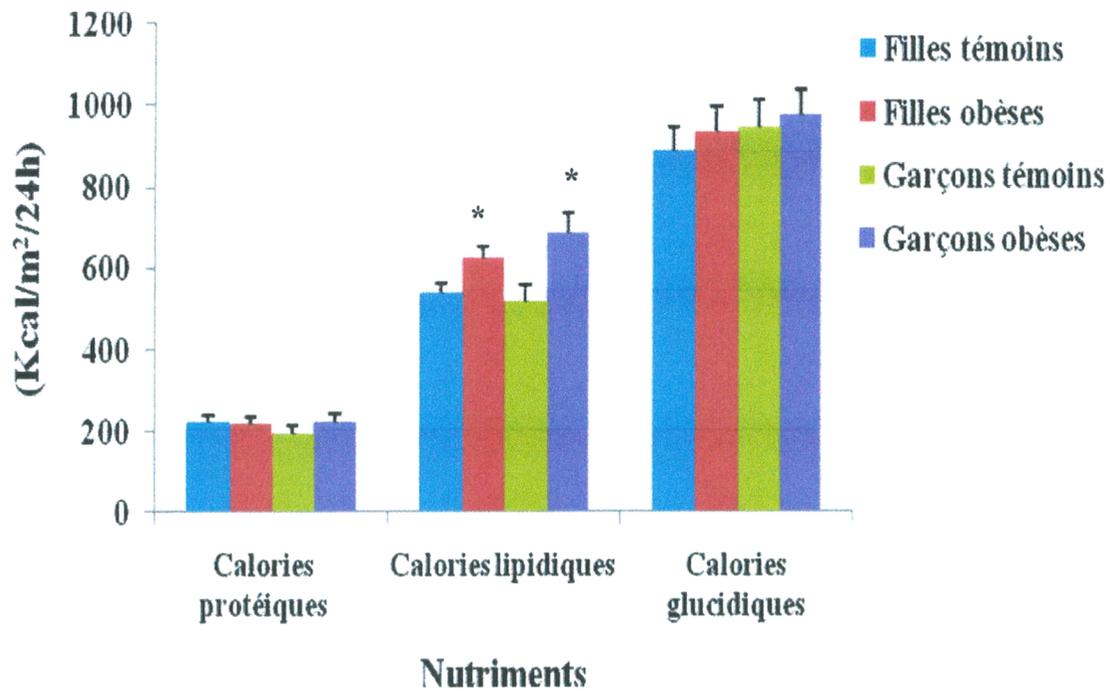


Figure 17: Répartition des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* $p < 0,05$.

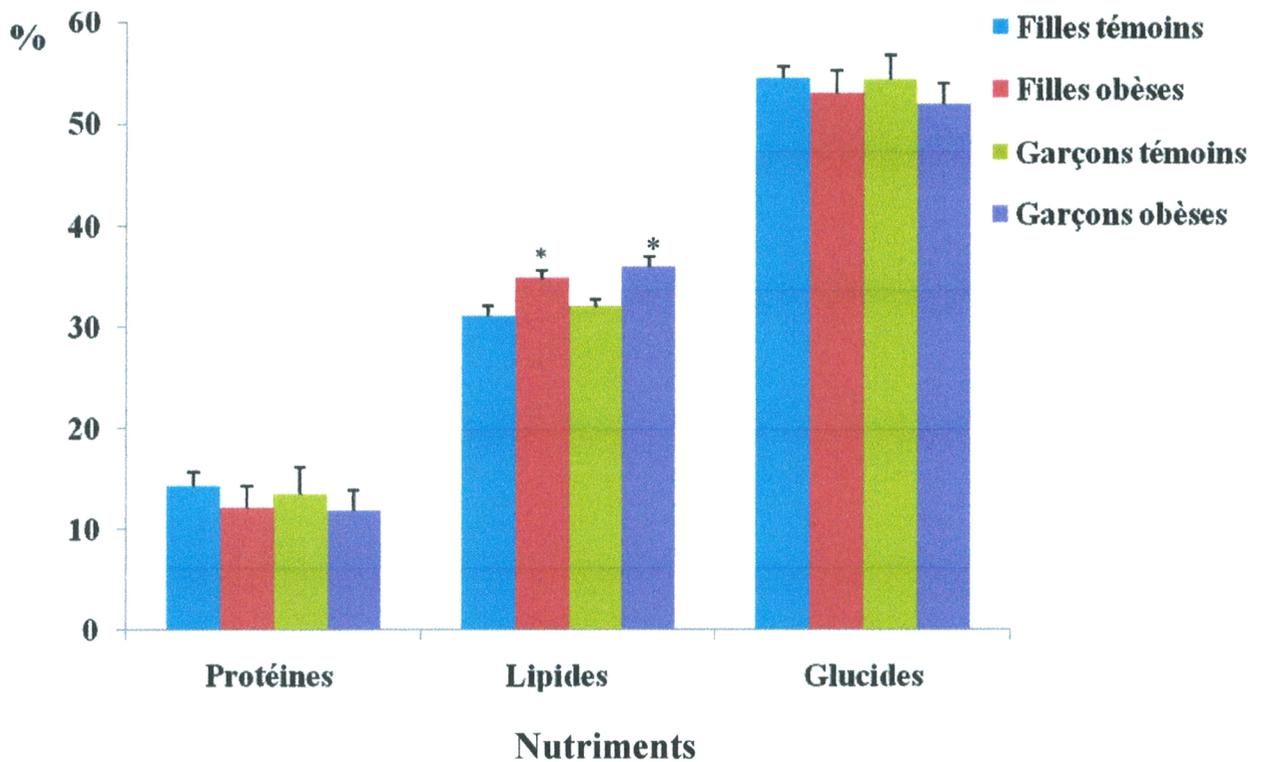


Figure 18: Proportion des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* $p < 0,05$.

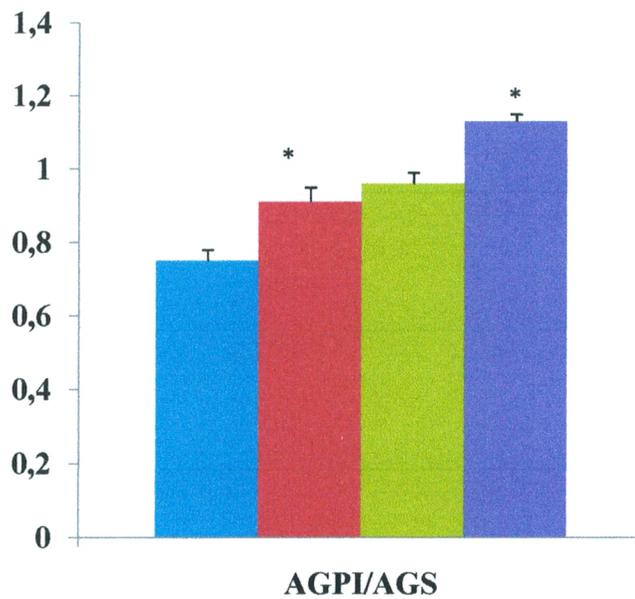
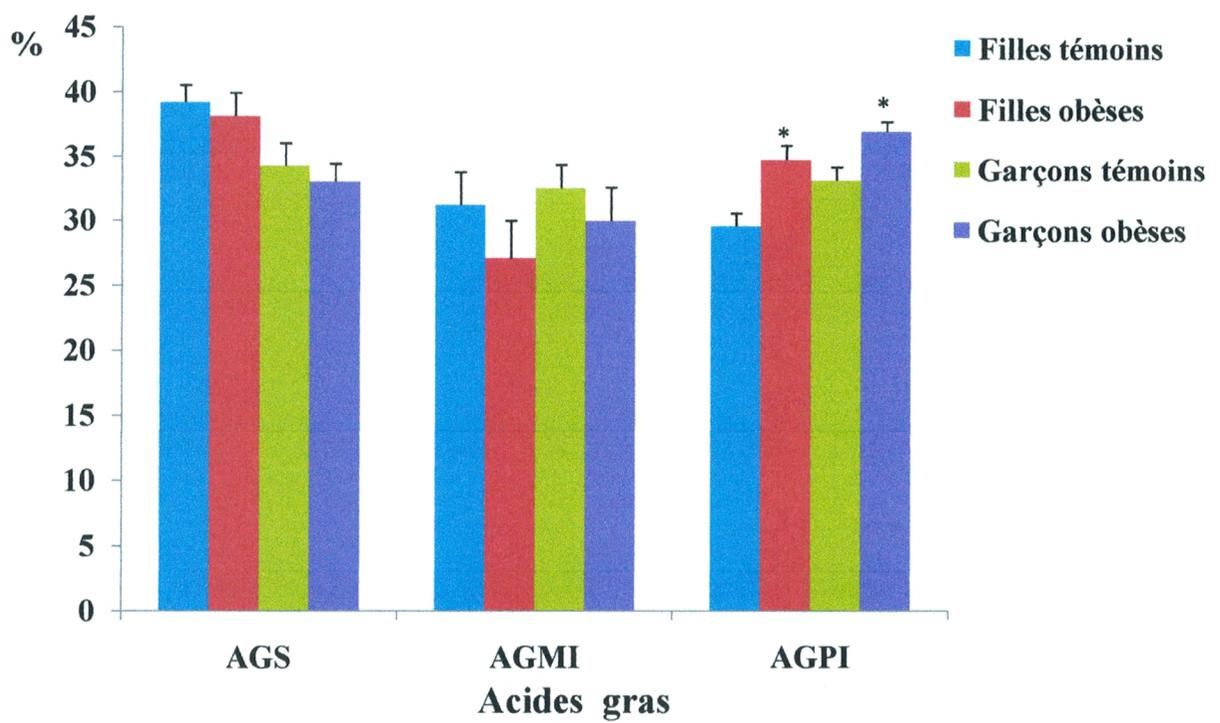


Figure 19: Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les enfants témoins et obèses selon le sexe

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; AGS : acides gras saturés ; AGPI/AGS : rapport acides gras polyinsaturés / acides gras saturés.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

II. Détermination des altérations métaboliques et stress oxydatif au cours de l'obésité infantile.

Les valeurs concernant les paramètres métaboliques sont représentées sous forme de moyennes chez les enfants témoins et obèses des deux sexes, car l'étude statistique montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les garçons et les filles dans les deux groupes considérés.

II.1 Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les enfants témoins et obèses (Tableau 15).

Les valeurs moyennes en globules rouges, plaquettes, hémoglobine, hématocrite, monocytes, polynucléaires et réticulocytes chez les enfants obèses sont similaires à celles obtenues chez les témoins. Par contre, une réduction du nombre des globules blancs et des lymphocytes ($P < 0,01$) est notée chez les obèses. Alors que la concentration corpusculaire moyenne (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) sont inchangées, le volume globulaire moyen (VGM) est significativement plus faible chez les obèses que chez les témoins ($P < 0,05$).

II.2. Paramètres biochimiques sériques chez les enfants témoins et obèses (Figures 20 et 21, Tableau A4 en Annexe).

Aucune variation significative des teneurs en glucose, urée, créatinine, acide urique et bilirubine n'est notée chez les jeunes obèses comparés à leurs témoins (Fig. 20). De plus, les activités sériques des transaminases (TGO, TGP) sont similaires entre les deux groupes (Fig. 21).

II.3. Teneurs sériques en minéraux chez les enfants témoins et obèses (Figure 22, Tableau A4 en Annexe).

Une augmentation significative des teneurs sériques en sodium, en potassium et en phosphore ($P < 0,05$) est obtenue chez les obèses comparés aux témoins. Les teneurs sériques en calcium sont par contre similaires entre les deux groupes d'enfants.

II.4. Lipides et lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses.

II.4.1. Teneurs sériques en cholestérol total (CT), triglycérides (TG) et indice d'athérogénicité chez les enfants témoins et obèses (Figure 23, Tableau A5 en Annexe).

Les teneurs sériques en cholestérol total et en triglycérides sont significativement augmentées chez les enfants obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,05$ et $P < 0,01$, respectivement). L'indice d'athérogénicité (CT/HDL) est élevé ($P < 0,05$) à un âge précoce chez la population obèse étudiée comparée à celle qui sert de contrôle.

Tableau 15: Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins	Enfants obèses
Globules rouges $10^6/mm^3$	4,17 ± 0,19	4,28 ± 0,12
Globules blancs $10^3/mm^3$	6780 ± 224	5560 ± 333 **
Plaquettes $10^3/mm^3$	262,49 ± 22,47	308,54 ± 15,71
Hémoglobine g/dL	13,58 ± 1,09	13,60 ± 1,24
Hématocrite %	39,39 ± 1,48	38,33 ± 2,75
Lymphocyte $/mm^3$	2833 ± 230	1702 ± 172**
Monocyte $/mm^3$	274 ± 42,92	252 ± 34
Polynucléaire $/mm^3$	3651,86 ± 267,90	3580,55 ± 333
Réticulocyte $/mm^3$	65960 ± 632	62466 ± 832
VGM μm^3	94,68 ± 2,62	8541 ± 2,74 *
TCMH pg	32,64 ± 0,86	31,62 ± 1,38
CCMH g/dL	34,36 ± 0,72	35,62 ± 0,91

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; VGM: Volume globulaire moyen.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

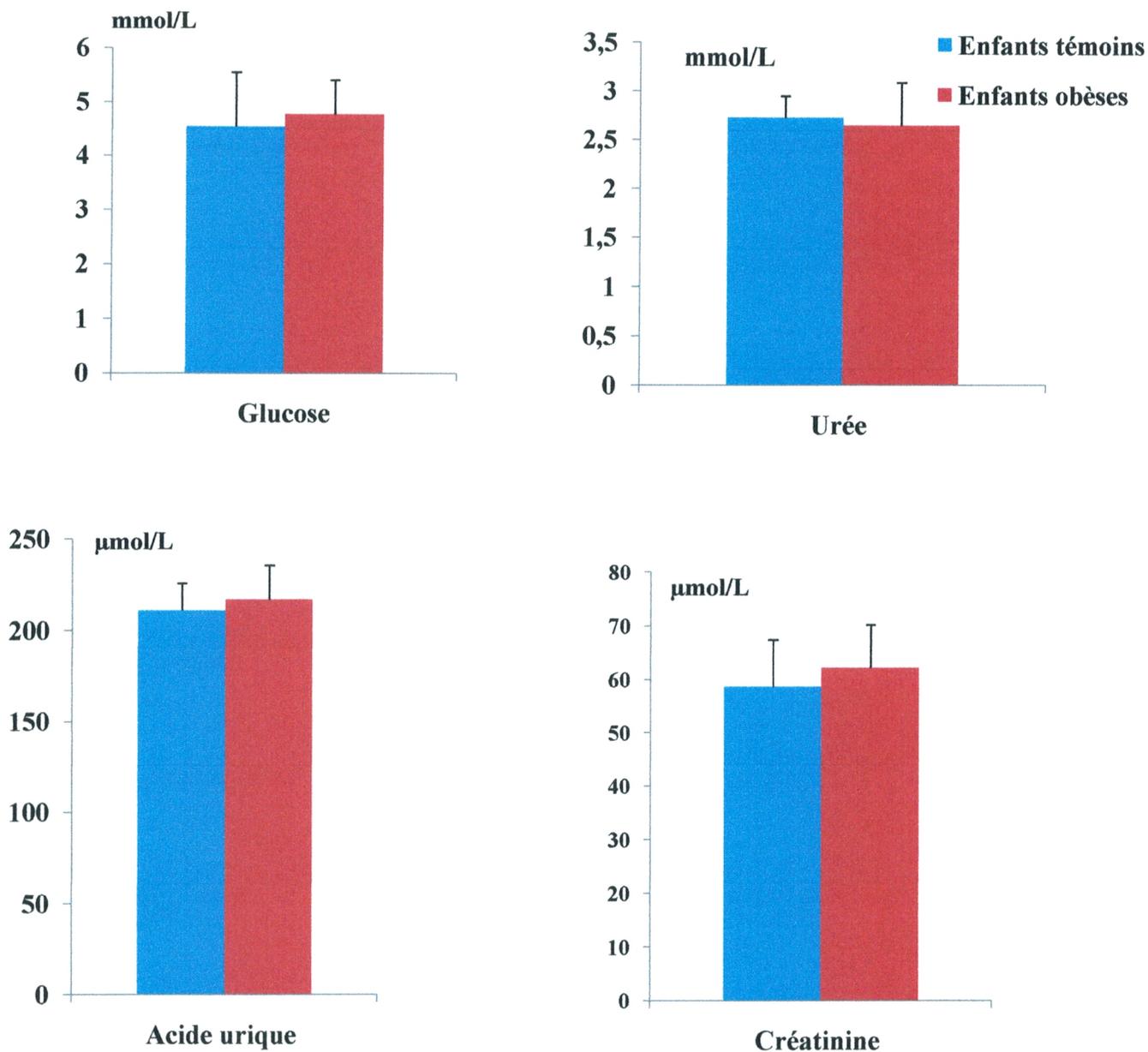


Figure 20 : Teneurs sériques en glucose, urée, acide urique et créatinine chez les enfants témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

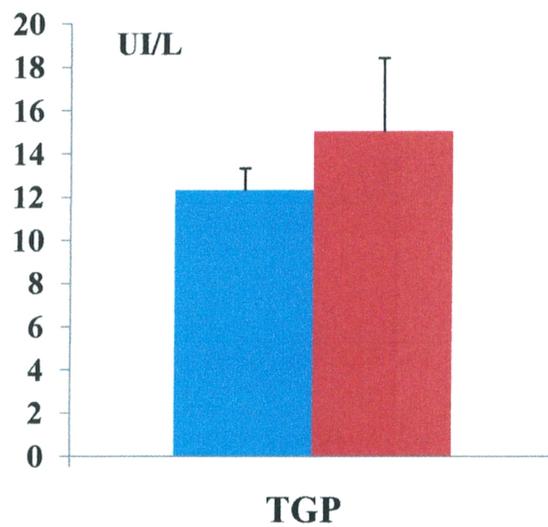
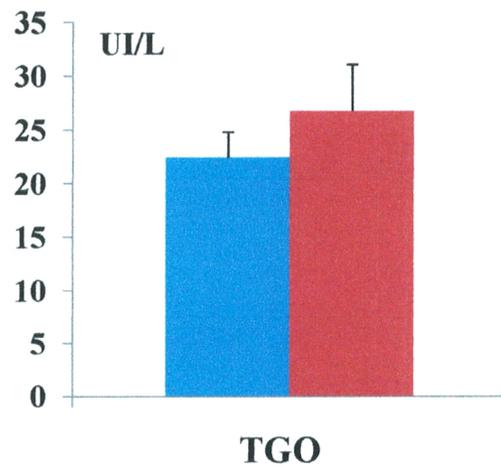
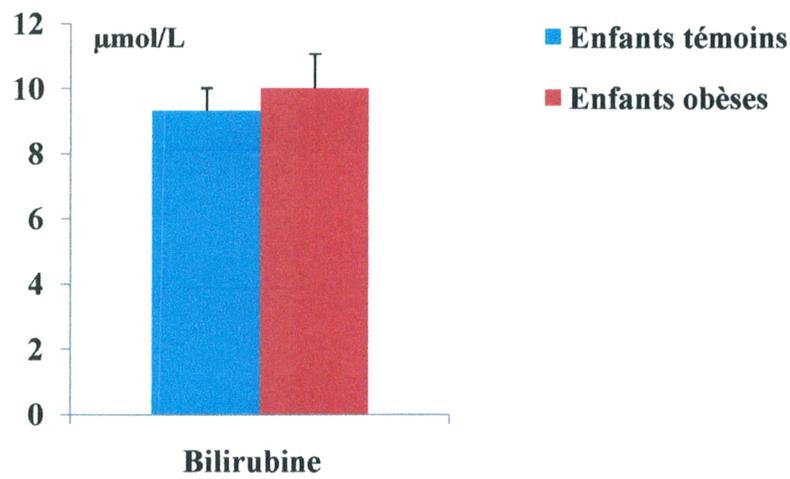


Figure 21 : Teneurs sériques en bilirubine et activités des enzymes transaminases chez les enfants témoins et obèses

TGO: transaminase glutamo-oxaloacétique. TGP : transaminase glutamo-pyruvique.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

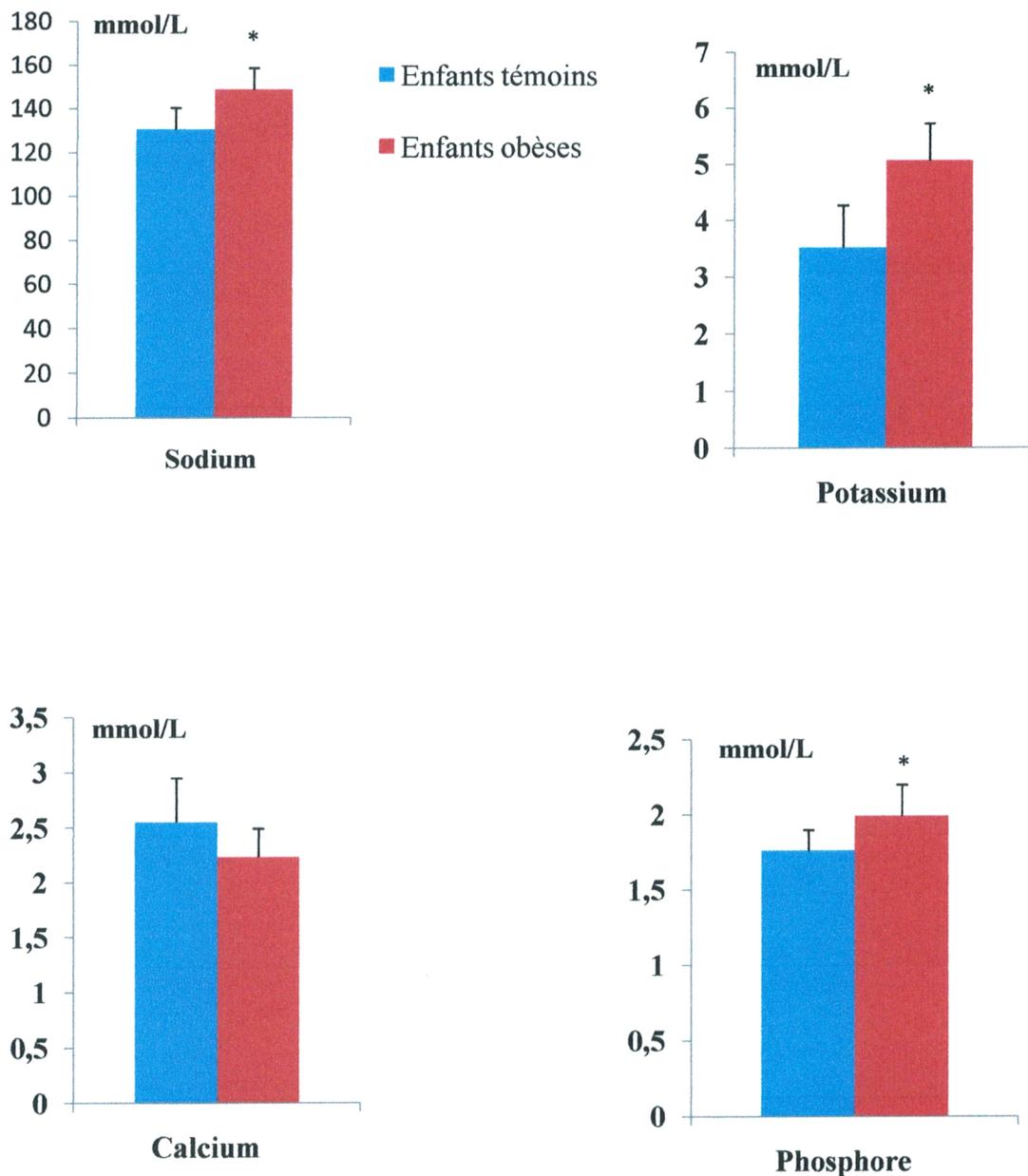


Figure 22 : Teneurs sériques en minéraux chez les enfants témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

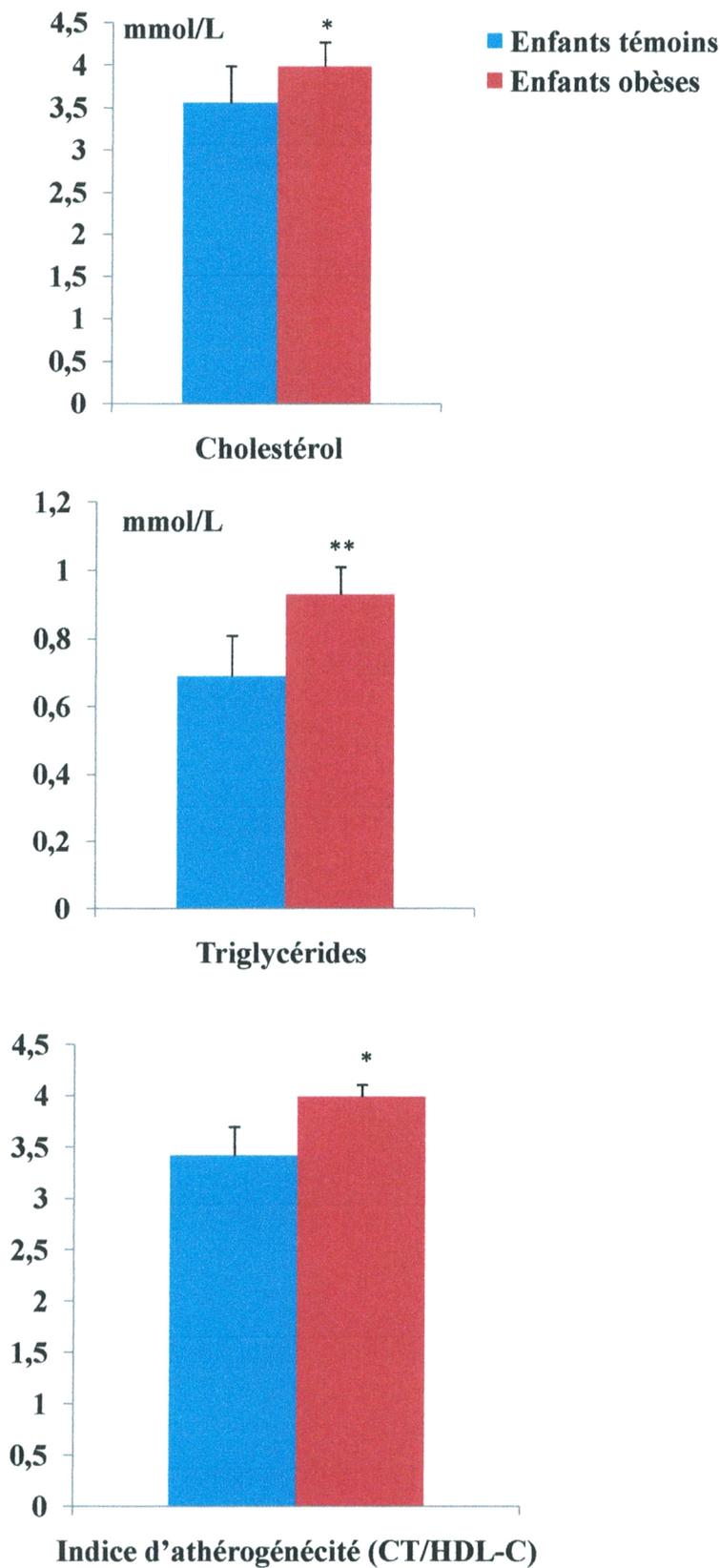


Figure 23 : Teneurs sériques en cholestérol total, triglycérides et indice d'athérogénécité chez les enfants témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

II.4.2. Teneurs en cholestérol des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses (Figure 24, Tableau A5 en Annexe)

Le taux de cholestérol au niveau des fractions lipoprotéiques VLDL et LDL est augmenté de manière significative chez les enfants obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,05$).

Par contre au niveau des HDL, les variations des teneurs en cholestérol sont non significatives entre les deux populations.

II.4.3. Teneurs en triglycérides des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses (Figure 25, Tableau A5 en Annexe)

Les teneurs en triglycérides au niveau des fractions lipoprotéiques VLDL, LDL et HDL sont significativement élevées ($P < 0,05$) chez les obèses comparés aux témoins.

II.4.4. Teneurs sériques en apolipoprotéines et activité de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) chez les enfants témoins et obèses (Figure 26, Tableau A6 en Annexe)

L'augmentation des teneurs sériques en Apo B100 est très importante chez les obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,01$), à l'opposé des teneurs en Apo A1 qui restent similaires entre les deux groupes étudiés. Ainsi, le rapport apo A1 / apo B100 est faible chez les obèses ($P < 0,05$).

Pour ce qui est de l'activité de la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT), aucune différence significative n'est notée entre les enfants.

II.4.5. Composition en acides gras des lipides sériques chez les enfants obèses et témoins (Tableau 16)

En ce qui concerne la composition en acides gras des lipides sériques, on note une augmentation significative des acides gras saturés (AGS) chez les enfants obèses ($P < 0,01$) et pas de changement concernant les monoinsaturés (AGMI). De plus, une diminution significative de l'acide arachidonique (20: 4 n-6) est obtenue chez les enfants obèses comparés aux témoins ($P < 0,05$).

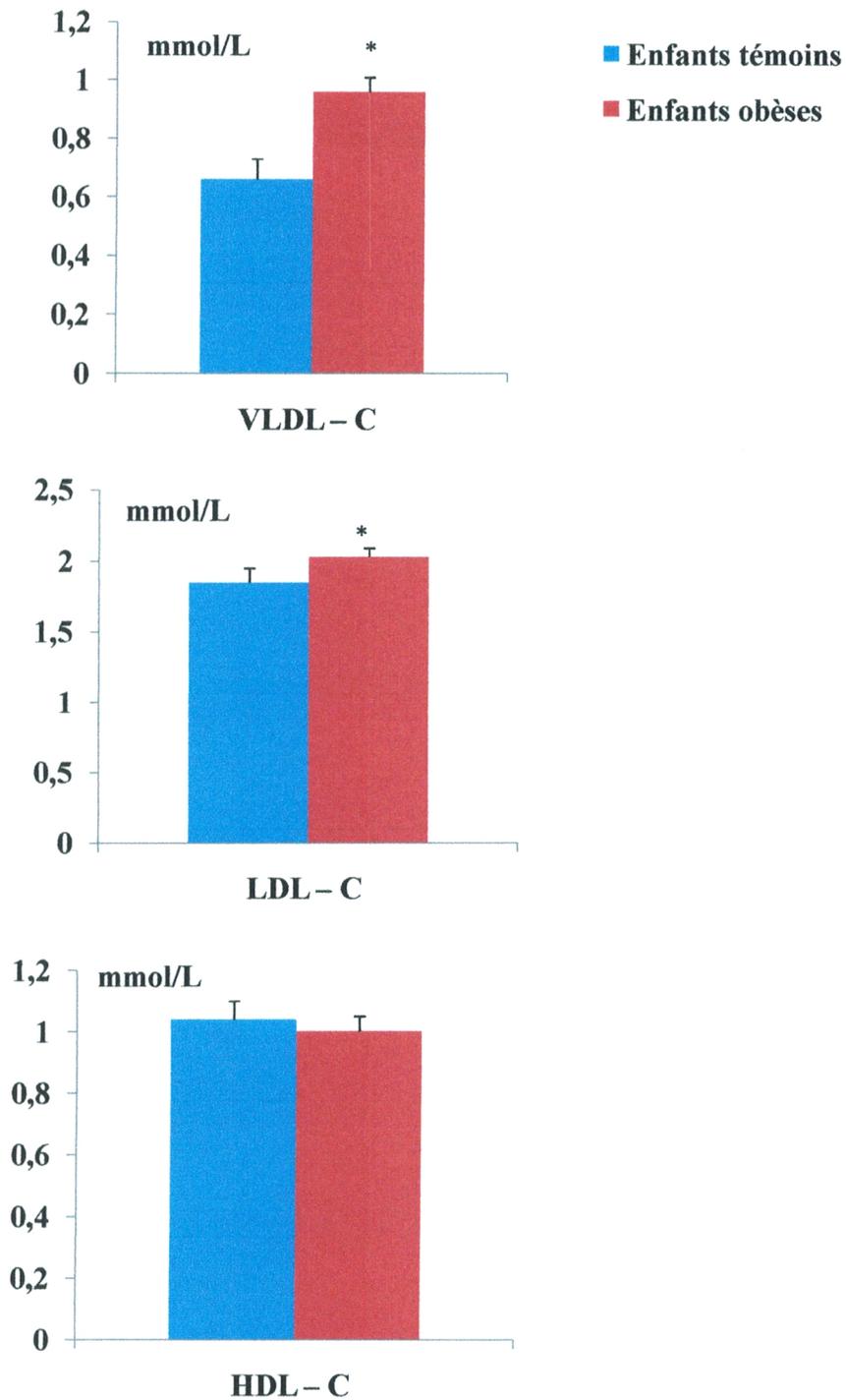


Figure 24 : Teneurs en cholestérol des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. HDL-C : cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; LDL-C: cholestérol des lipoprotéines de faible densité ; VLDL-C: cholestérol des lipoprotéines de très faible densité.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

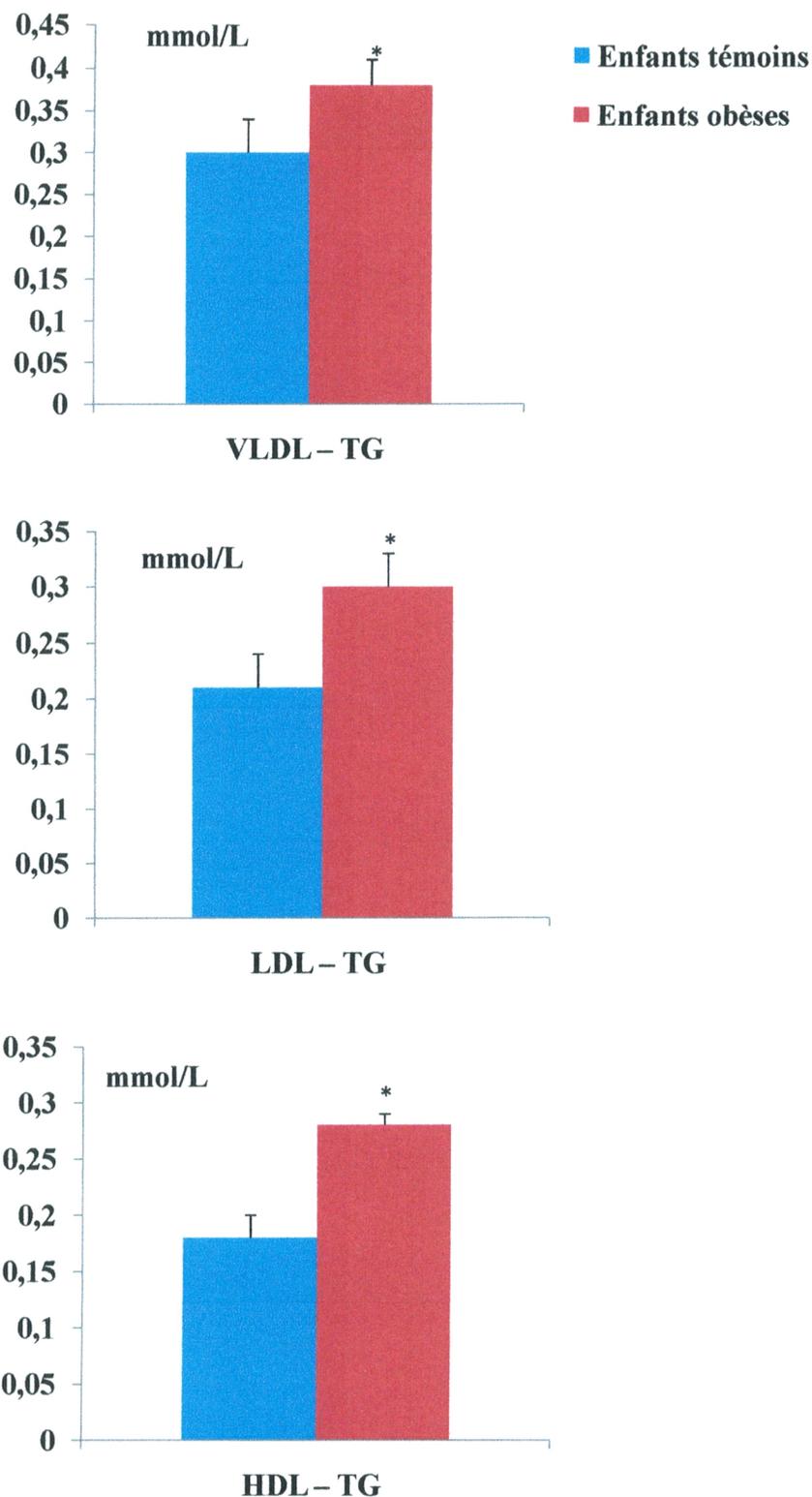


Figure 25 : Teneurs en triglycérides des différentes fractions de lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. HDL-TG: triglycérides des lipoprotéines de haute densité ; LDL-TG: triglycérides des lipoprotéines de faible densité ; VLDL-TG: triglycérides des lipoprotéines de très faible densité.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

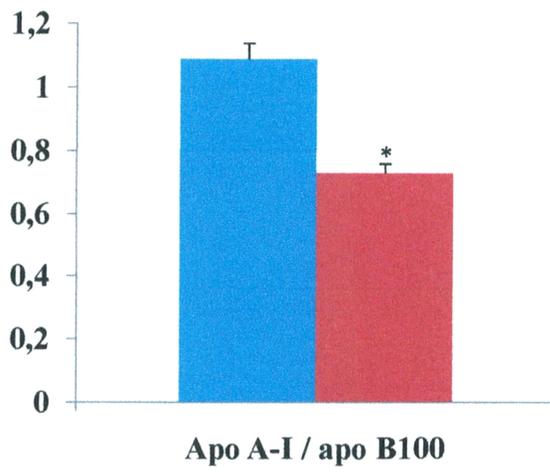
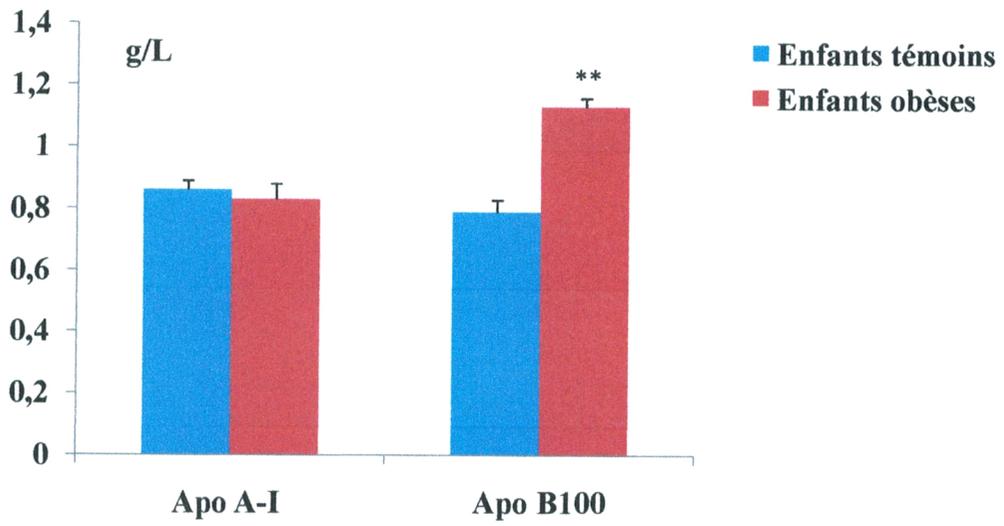


Tableau 16: Composition en acides gras des lipides sériques chez les enfants obèses et témoins.

	Enfants témoins	Enfants obèses
Acides gras saturés (%)	30,20 ± 1,24	38,33 ± 1,11 **
Acides gras mono insaturés (%)	24,40 ± 2,56	22,48 ± 2,39
Acides gras polyinsaturés (%)		
18: 2 n-6 (%)	21,30 ± 2,78	20,84 ± 2,26
20: 4 n-6 (%)	14,60 ± 1,23	10,05 ± 0,87 *
20: 5 n-3 (%)	3,80 ± 0,44	3,25 ± 0,50
22: 6 n-3 (%)	5,70 ± 0,48	5,04 ± 0,66

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. Seuls les acides gras importants sont présentés dans ce tableau.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

II.5. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant chez les enfants témoins et obèses

II.5.1. Marqueurs du statut oxydant (MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires) chez les enfants témoins et obèses (Figure 27, Tableau A7 en Annexe)

Les teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) et en hydroperoxydes (HYD) sont significativement augmentées chez les enfants obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,05$). Les teneurs érythrocytaires en HYD et en protéines carbonylées (PC) sont aussi très élevées chez les obèses ($P < 0,01$).

Le MDA érythrocytaire et les PC plasmatiques demeurent pratiquement inchangées entre les deux populations étudiées.

II.5.2. Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les enfants témoins et obèses (Figure 28, Tableau A8 en Annexe)

La capacité du plasma à absorber les radicaux libres (ORAC) est diminuée de manière très significative chez les jeunes obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,01$).

Les teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes C et E sont diminuées chez les enfants obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,001$ et $P < 0,05$, respectivement).

II.5.3. Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les enfants témoins et obèses (Figure 29, Tableau A9 en Annexe).

Les activités des enzymes antioxydantes superoxyde dismutase (SOD) et glutathion réductase (GLRED) sont significativement augmentées chez les obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,01$ et $P < 0,05$, respectivement). Les variations des activités de la catalase et de la glutathion peroxydase (GLPEROX) sont non significatives entre les deux groupes.

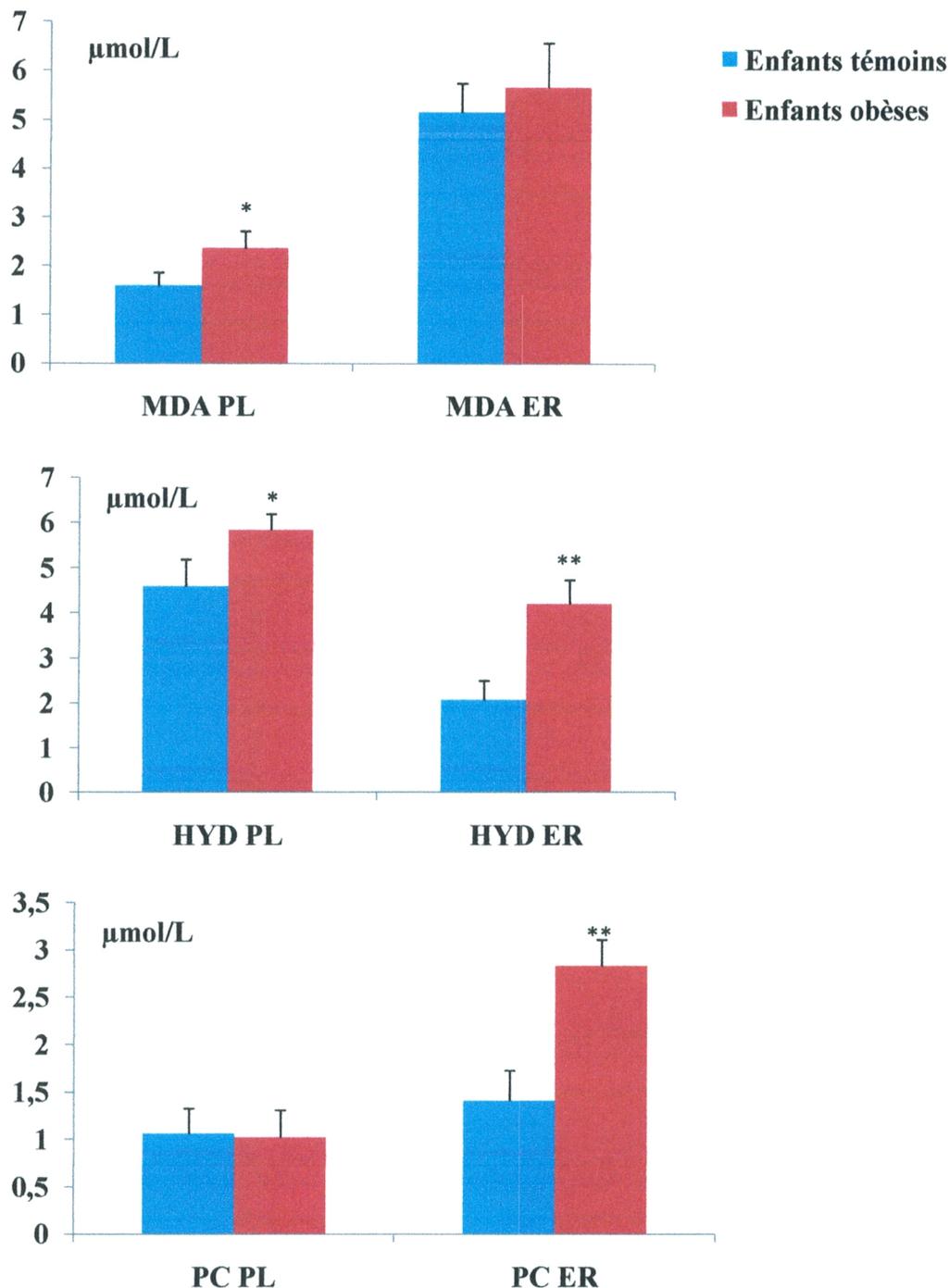


Figure 27 : Marqueurs du statut oxydant (MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires) chez les enfants témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. MDA PL: Malondialdéhyde plasmatique; MDA ER: Malondialdéhyde érythrocytaire; HYD PL: Hydroperoxydes plasmatiques; HYD ER: Hydroperoxydes érythrocytaires; PC PL: Protéines carbonylées plasmatiques; PC ER: Protéines carbonylées érythrocytaires. La comparaison des moyennes entre enfants témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

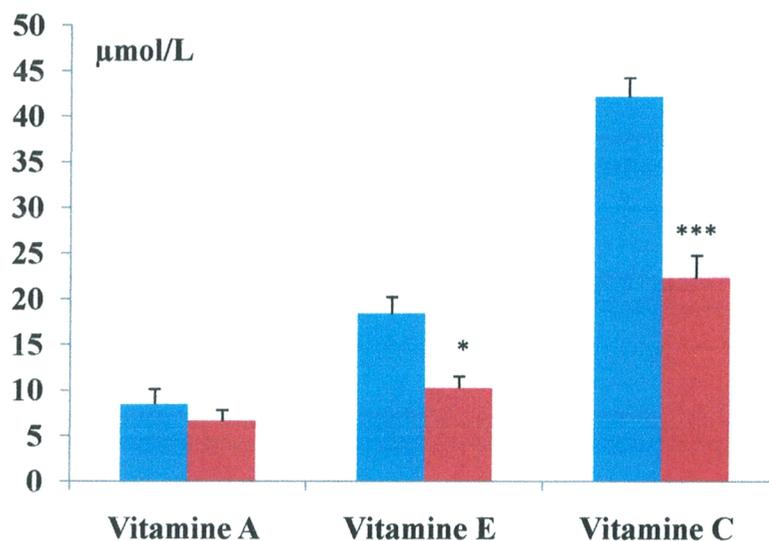
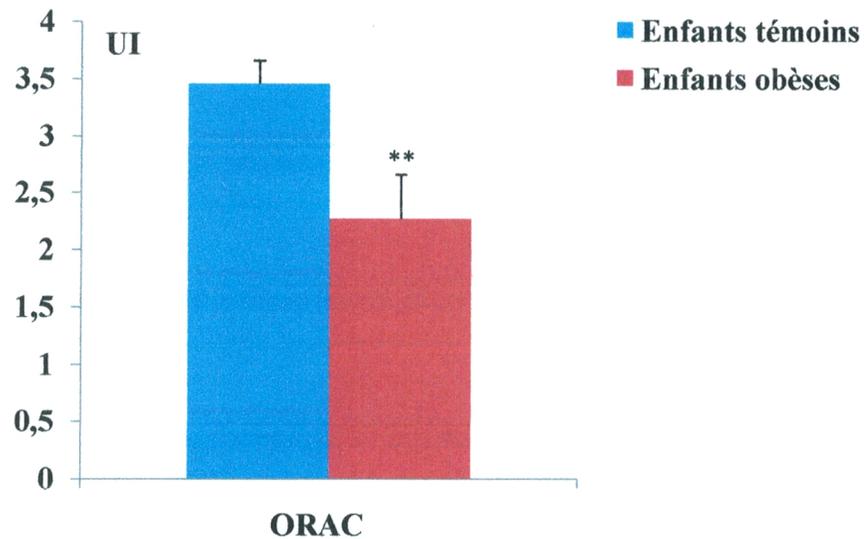


Figure 28 : Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les enfants témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity ou pouvoir antioxydant total.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

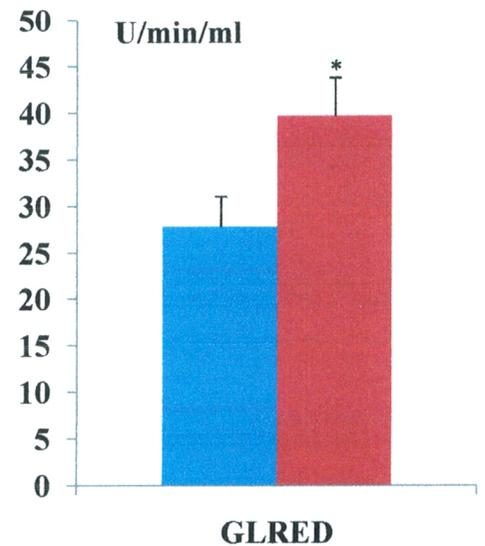
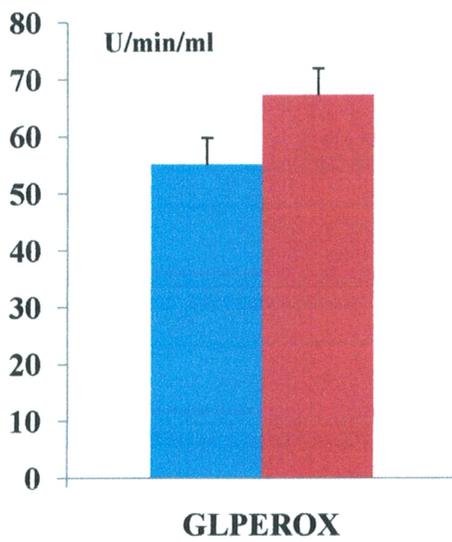
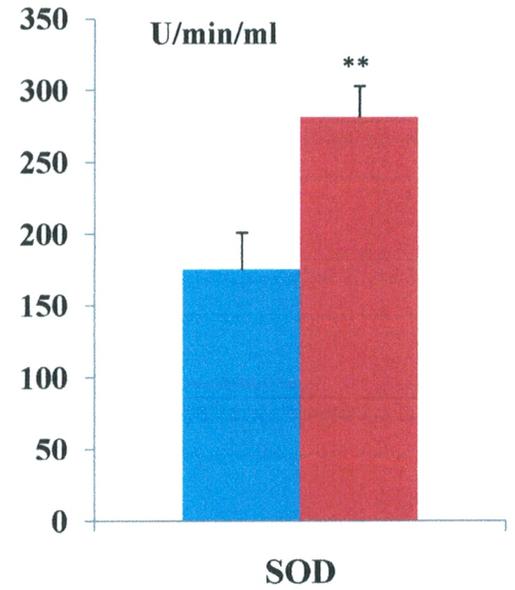
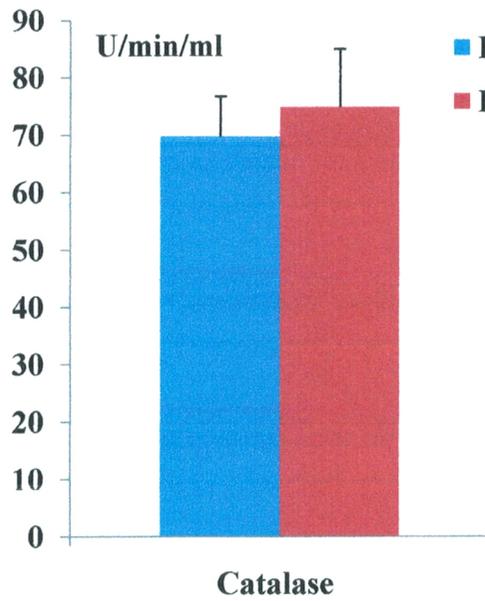


Figure 29: Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les enfants témoins et obèses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. SOD : superoxide dismutase ; GLPEROX : glutathion peroxydase ; GLRED : glutathion réductase.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

II.5.4. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les enfants témoins et obèses (Figure 30, Tableau A10 en Annexe).

L'oxydation *in vitro* des lipoprotéines est représentée par plusieurs paramètres. Ainsi, le taux initial des diènes conjugués (DI C T i) est significativement augmenté chez les enfants obèses comparés à leurs témoins ($P < 0,05$) alors que le taux maximum d'oxydation (DI C T m) ne varie pas entre les deux groupes.

Le temps Lag (T Lag) exprimé en minutes, représente la résistance des lipoprotéines à l'oxydation car il marque le début de l'oxydation de ces dernières *in vitro*. Le T Lag chez les jeunes obèses est très significativement diminué par rapport à leurs témoins ($P < 0,01$).

Le temps maximal de l'oxydation, (T max) exprimé en minutes lui aussi est diminué chez les enfants obèses ($P < 0,05$).

Le taux d'oxydation exprimé en $\mu\text{mol/L/min}$, est donc augmenté de manière significative chez la population obèse comparée à la population témoin ($P < 0,05$).

II.6. Corrélations entre les différents paramètres chez les enfants obèses et témoins (tableau 17).

Chez les témoins, l'IMC est positivement corrélé aux TG et aux LDL-C. L'activité physique est positivement corrélée aux HDL-C et à l'ORAC et négativement corrélée aux Hydroperoxydes et MDA plasmatiques. Par contre, l'apport calorique total et les lipides totaux ingérés sont positivement corrélés au cholestérol total, TG et LDL-C, alors que l'apport en vitamine C est positivement corrélé à l'ORAC et la vitamine C plasmatique.

Chez les obèses, l'IMC est positivement corrélé au Cholestérol total, TG, LDL-C, Hydroperoxydes et MDA, et négativement corrélé à l'ORAC. L'activité physique est un prédicteur positif de l'ORAC et des taux du HDL-C, mais négatif des taux de LDL-C, MDA et HYD plasmatiques. De plus, l'apport calorique total et les lipides totaux ingérés sont corrélés positivement aux CT, TG, LDL-C, MDA et HYD plasmatiques. Les lipides totaux ingérés sont associés négativement à l'ORAC. La Vitamine C est positivement corrélé à l'ORAC et la vitamine C plasmatique.

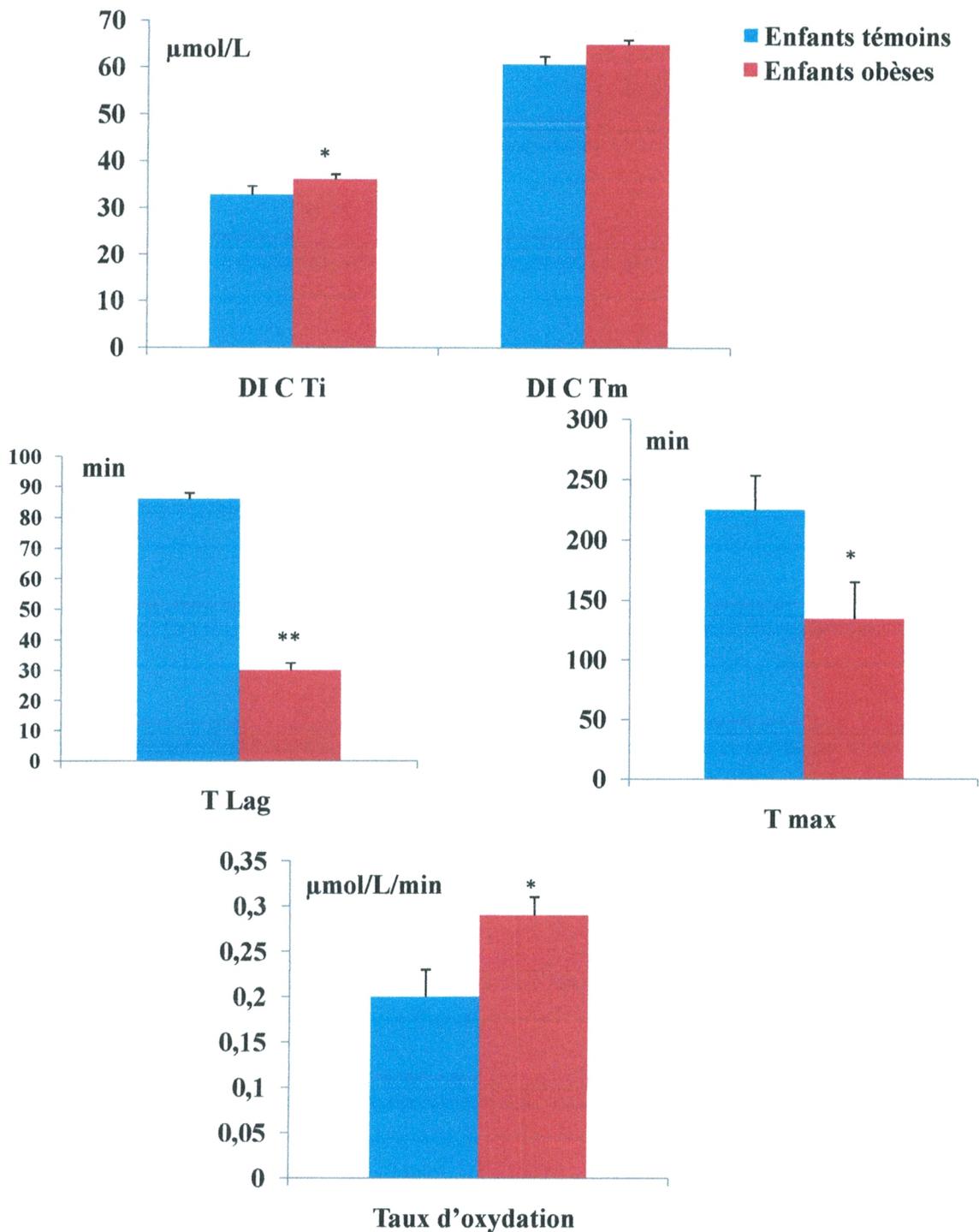


Figure 30 : Oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les enfants témoins et obèses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. DI C T i: Taux initial des diènes conjugués ; DI C T m: Taux maximum des diènes conjugués ; T Lag: temps (en minutes) correspondant au début de l'augmentation de la DO qui marque le début de l'oxydation des lipoprotéines ; T max: Temps (minutes) nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* ; Taux d'oxydation = $(DI C T m - DI C T i) / (T max - T Lag)$.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tableau17 : Corrélations entre les différents paramètres chez les enfants obèses et témoins

	IMC	MET	Apport Cal	L T ingérés	Apport Vit C
Enfants témoins					
CT	0,12	0,15	0,48*	0,46*	0,19
TG	0,56*	0,33	0,76*	0,64*	0,20
LDL-C	0,55*	0,19	0,57*	0,47*	0,31
HDL-C	0,21	0,47*	0,22	0,18	0,17
MDA PL	0,13	-0,53*	0,15	0,22	0,11
HYD PL	0,17	-0,63*	0,08	0,27	0,25
ORAC	0,25	0,56*	0,33	0,12	0,49*
Vit E plasma	0,27	0,11	0,22	0,17	0,22
Vit C plasma	0,42	0,09	0,26	0,28	0,53*
SOD	0,11	0,21	0,18	0,07	0,19
Enfants obèses					
CT	0,79*	0,11	0,45*	0,89*	0,08
TG	0,82*	0,16	0,56*	0,54*	0,11
LDL-C	0,73*	-0,53*	0,50*	0,60*	0,27
HDL-C	0,33	0,63*	0,33	0,05	0,03
MDA PL	0,76*	-0,58*	0,67*	0,53*	0,27
HYD PL	0,54*	-0,66*	0,55*	0,58*	0,29
ORAC	-0,79*	0,65*	0,31	-0,48*	0,53*
Vit E plasma	0,32	0,22	0,17	0,18	0,27
Vit C plasma	0,21	0,28	0,21	0,19	0,58*
SOD	0,34	0,19	0,20	0,32	0,32

Les corrélations entre les prédictors (IMC, MET, apport calorique, LT ingérés, apport vitamine C) et les facteurs dépendants (CT, TG, LDL-C, HDL-C, MDA PL, HYD PL, ORAC, Vit E et vit C plasma, SOD) sont calculées par le coefficient de corrélation de Pearson. *p <0,05.

IMC : Indice de masse corporelle ; MET : Métabolisme énergétique ; Apport cal : apport calorique ; LT ingérés : lipides totaux ingérés ; Apport Vit C : apport en vitamine C ; CT : cholestérol total ; TG : triglycérides ; LDL-C : lipoprotéine à basse densité- cholestérol ; HDL-C : lipoprotéine à forte densité- cholestérol ; MDA PL : malondialdéhyde plasmatique ; HYD PL : hydroxyperoxyde plasmatique ; ORAC : pouvoir antioxydant total ; Vit E : vitamine E ; Vit C : vitamine C ; SOD : super oxyde dismutase.

III. Prolifération *in vitro* des lymphocytes au cours de l'obésité infantile.

III.1. Prolifération des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins (Figure 31, Tableau A11 en Annexe)

La prolifération basale des lymphocytes T et B des enfants obèses est significativement diminuée comparée à celle des témoins ($P < 0,05$).

En présence de l'agent mitogène (LPS et Con A) le nombre des lymphocytes des deux populations augmente de manière très significative, mais reste significativement diminué chez les jeunes obèses ($P < 0,05$).

L'insuline est une hormone qui stimule la prolifération lymphocytaire, l'incubation avec cette dernière seule augmente le nombre de lymphocytes T et B de manière significative. En présence de l'agent mitogène (Con A ou LPS), l'insuline potentialise l'effet stimulateur de ce dernier sur les lymphocytes, mais le nombre demeure significativement faible chez les jeunes obèses comparés aux témoins ($P < 0,01$).

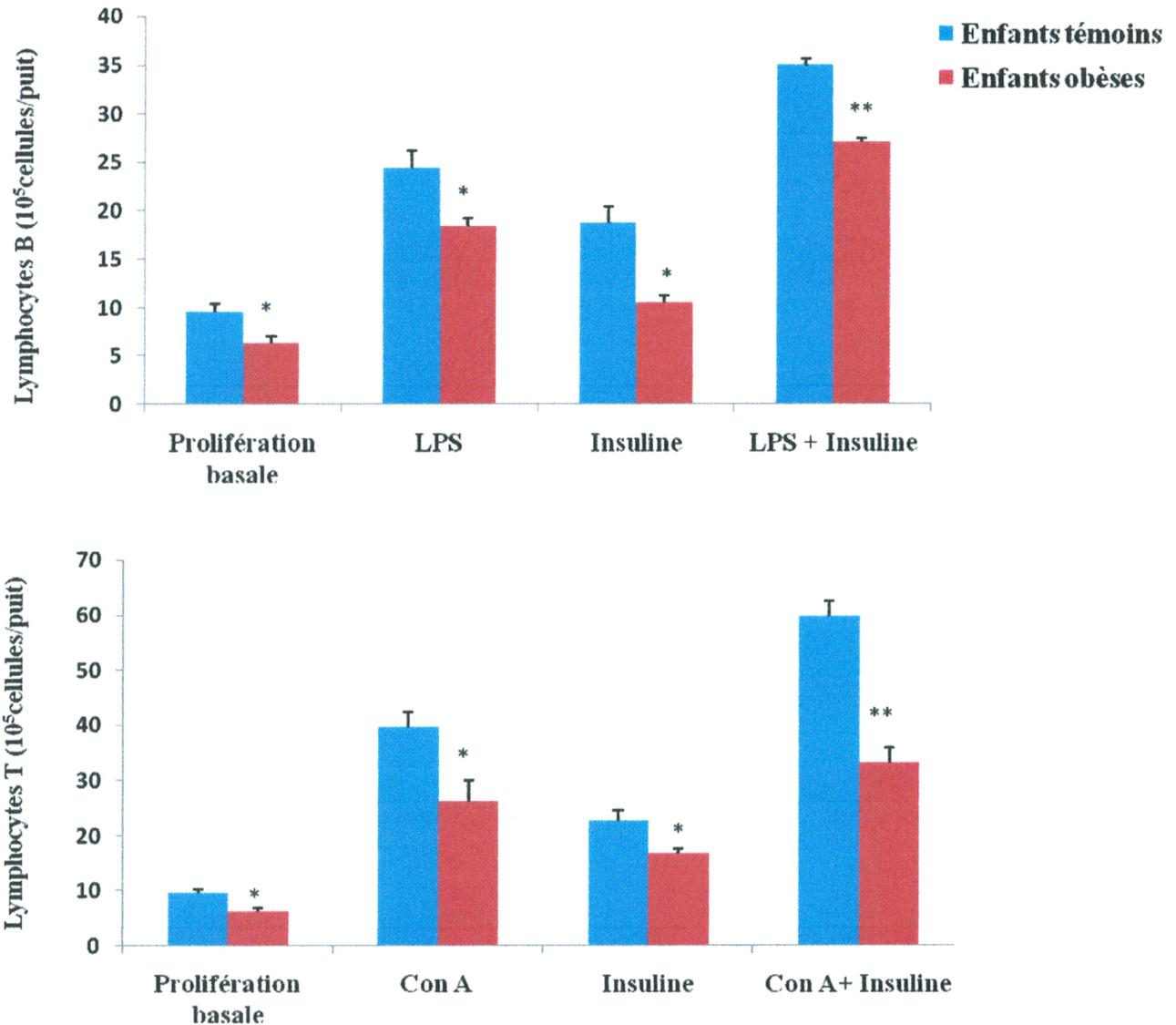


Figure 31 : Prolifération des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (nombre de cellules x 10⁵/puit) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins
 Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des incubations réalisées en triples chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses. La prolifération des lymphocytes est déterminée par comptage cellulaire et par la méthode MTT.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

III.2. Teneurs en protéines totales des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins (Figure 32, Tableau A 12)

Les variations des teneurs en protéines lymphocytaires sont parallèles à celles observées pour le nombre des cellules. En effet, quelque soit l'incubation, les teneurs en protéines des lymphocytes T et B sont significativement réduites chez les enfants obèses comparés aux témoins ($P < 0,05$ ou $P < 0,01$).

III.3. Production d'interleukines 2 et 6 (IL-2 ; IL-6) par les lymphocytes chez les enfants témoins et obèses (Figure 33, Tableau A13)

La production d'interleukines 2 (IL-2) par les lymphocytes stimulés ou non chez les jeunes obèses est significativement plus faible que celle des témoins. Il est à noter que la Con A stimule la sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T et que l'insuline potentialise cet effet chez les deux groupes d'enfants.

La production d'interleukines 6 (IL-6) par les lymphocytes B non stimulés est semblable entre les jeunes obèses et témoins. Elle est stimulée par l'agent mitogène LPS mais devient significativement faible chez les obèses versus témoins ($P < 0,01$).

III.4. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses (Figure 34, Tableau A14)

Une augmentation significative des teneurs en MDA est notée chez les enfants obèses comparés aux témoins et ce, quelque soit l'incubation. En effet, les lymphocytes non stimulés présentent des teneurs intracellulaires élevées en MDA chez les obèses comparées aux valeurs témoins ($P < 0,05$).

Les lymphocytes T et B stimulés par leurs agents mitogènes spécifiques (LPS et Con A) ou par l'insuline ont aussi des teneurs en MDA significativement élevées chez les jeunes obèses versus témoins ($P < 0,05$).

III.5. Teneurs en hydroperoxydes des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses (Figure 35, Tableau A15)

Les variations des teneurs en hydroperoxydes sont parallèles à celles du MDA où une augmentation significative est constatée en prolifération basale ou en présence des agents mitogènes chez les enfants obèses comparés aux témoins ($P < 0,05$).

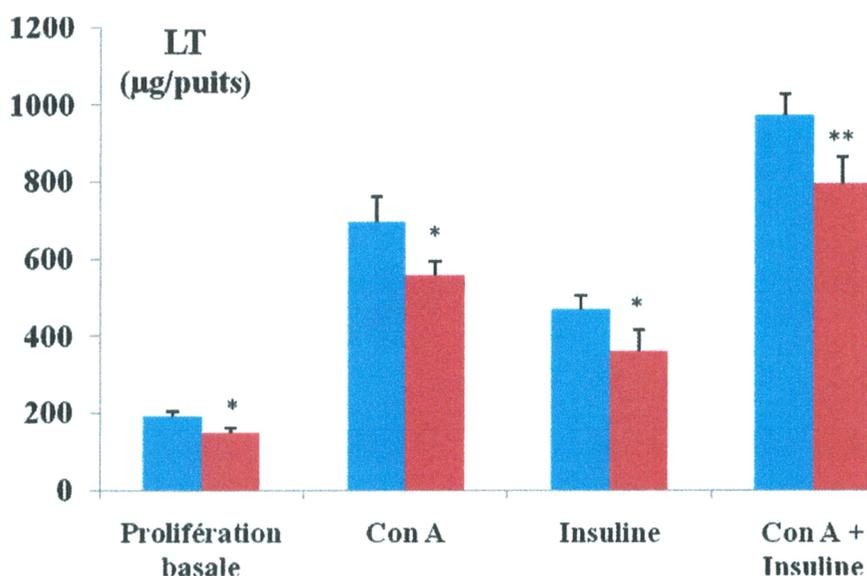
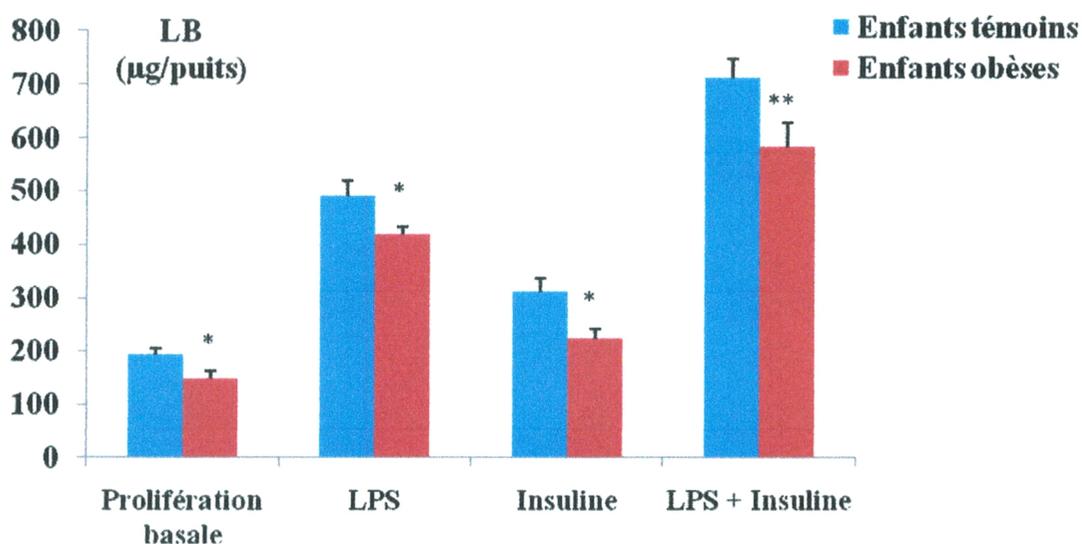


Figure 32 : Teneurs en protéines totales des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (µg /puits) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses. LB: lymphocytes B; LT: lymphocytes T. La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

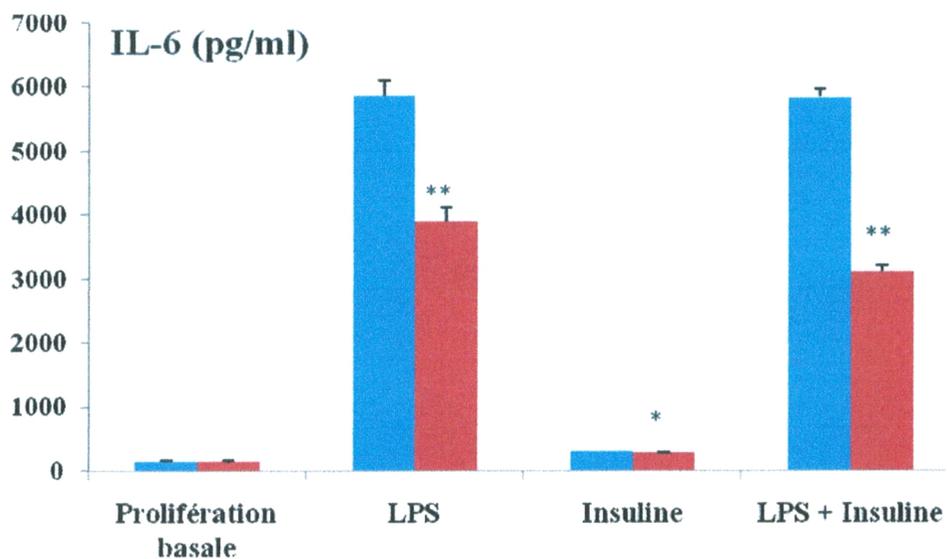
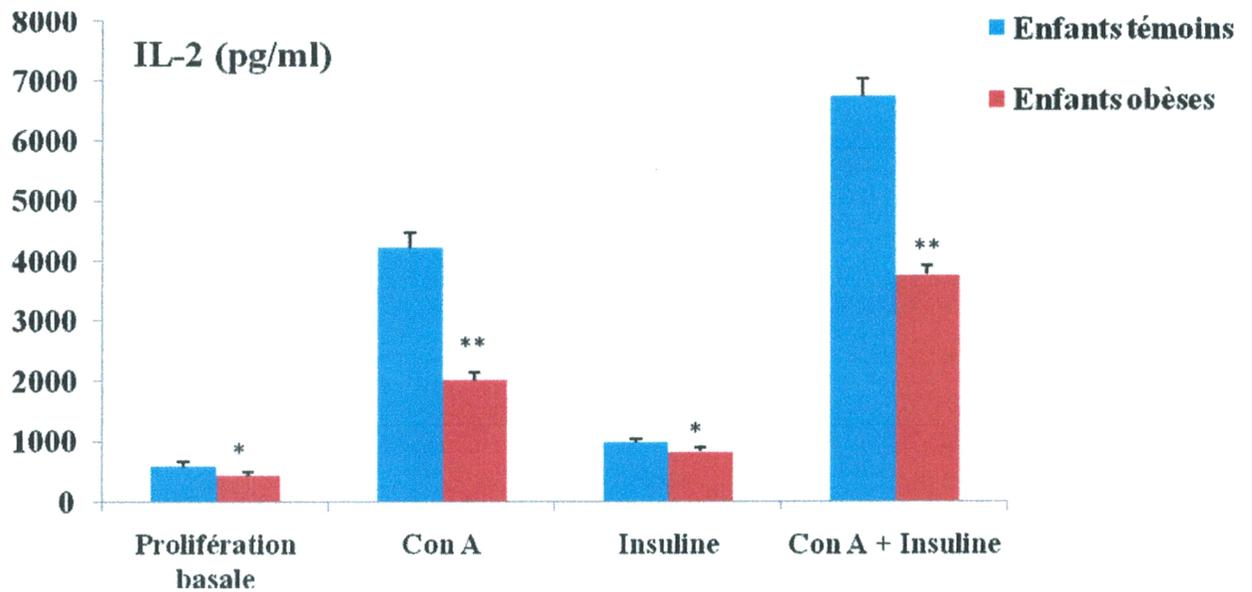


Figure 33 : Production d'interleukines 2 et 6 (IL-2 ; IL-6) par les lymphocytes chez les enfants témoins et obèses

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

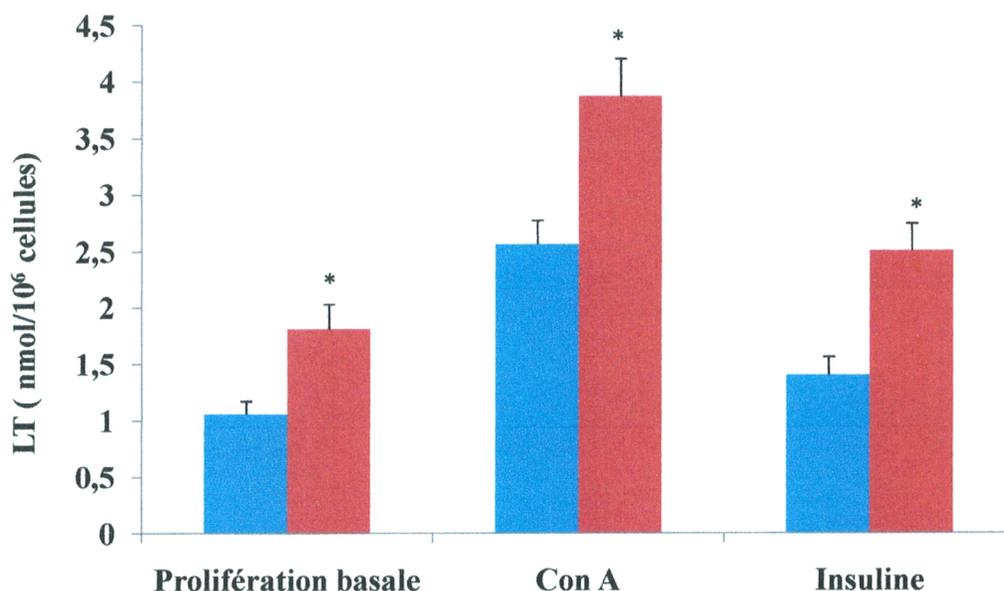
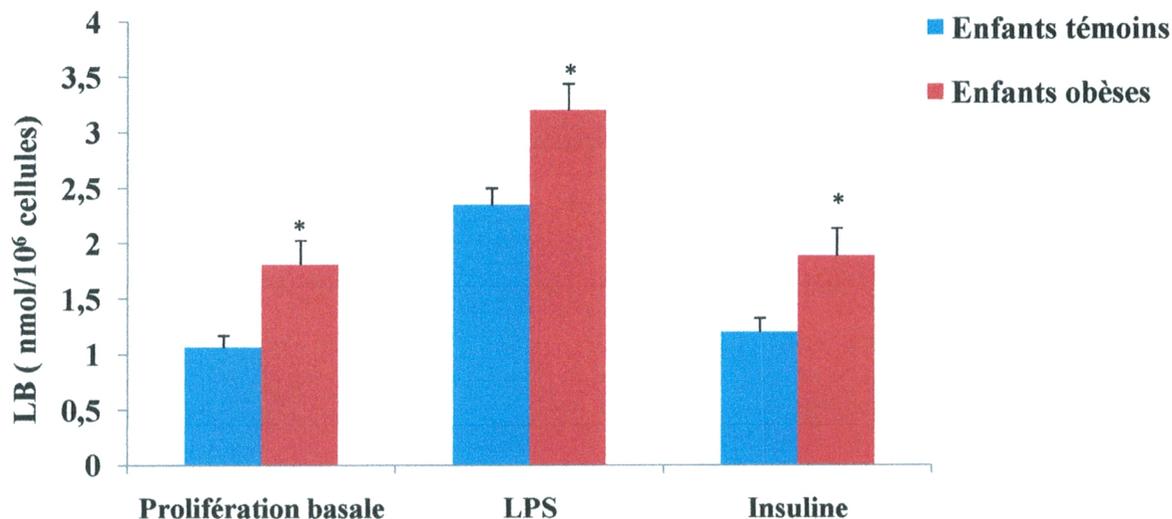


Figure 34 : Teneurs en malondialdehyde (MDA, nmol/10⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses. LB : lymphocytes B ; LT : lymphocytes T
La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* $p < 0,05$.

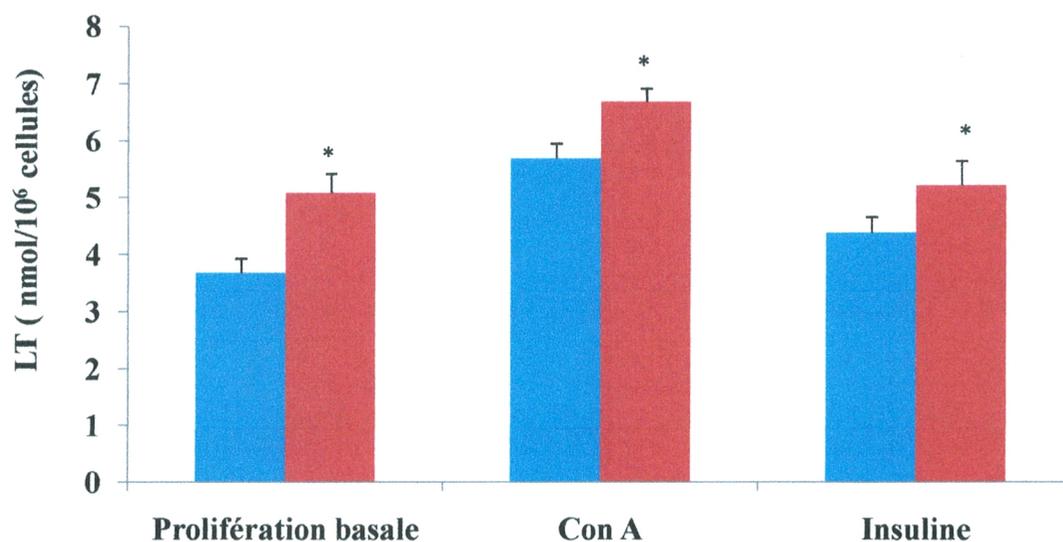
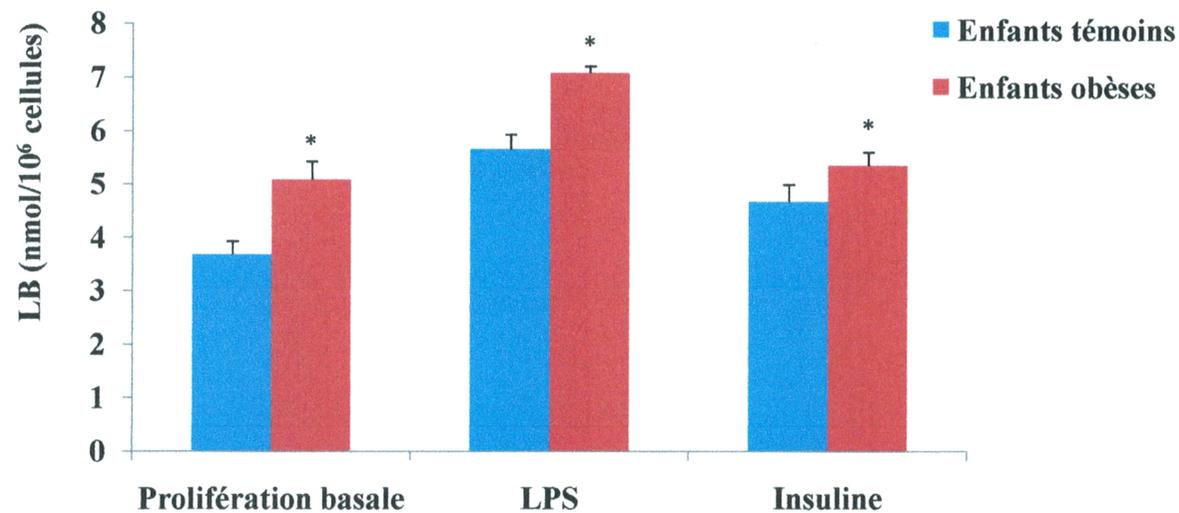


Figure 35: Teneurs en hydroperoxydes (nmol/10⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses:

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses. LB : lymphocytes B ; LT : lymphocytes T
La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* $p < 0,05$.

III.6. Teneurs en protéines carbonylées des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses (Figure 36, tableau A16)

Une augmentation significative des teneurs en Protéines carbonylées est aussi notée au niveau des lymphocytes T et B en prolifération basale ou en présence des agents mitogènes ou de l'insuline chez les enfants obèses comparés aux témoins ($P < 0,05$).

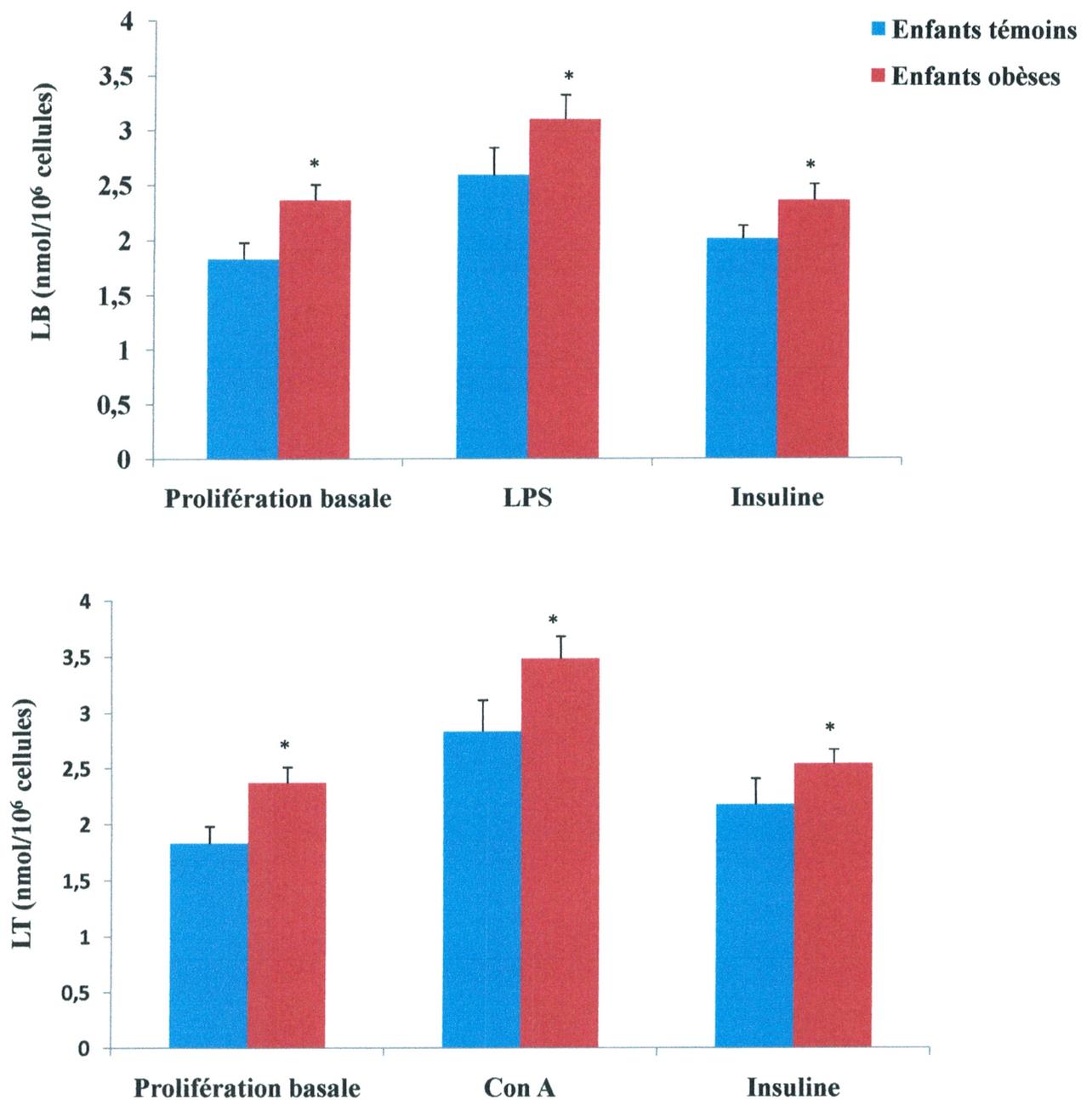


Figure 36: Teneurs en protéines carbonylées (nmol/10⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses:

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses. LB : lymphocytes B ; LT : lymphocytes T. La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,05.

DISCUSSION

Le sujet de cette thèse de doctorat traite l'obésité infantile sous différents aspects, allant des facteurs étiologiques aux conséquences métaboliques et immunologiques. L'ensemble de ces caractéristiques a rarement été réuni dans la littérature sur le sujet, notamment en Algérie, ce qui confère à ce travail une certaine originalité. De plus, l'étude a porté sur un vaste échantillon d'enfants en milieu scolaire dans la région de Tlemcen. Ceci constitue une étape importante dans les stratégies de lutte et de prévention contre l'obésité chez les enfants, commençant par l'information et se terminant par l'éducation non seulement des enfants mais aussi des parents.

La première partie de notre travail aborde les facteurs génétiques et environnementaux qui pourraient être à l'origine de l'apparition de l'obésité à un âge précoce. Nos résultats montrent que plusieurs facteurs individuels liés à l'enfant, ou familiaux et environnementaux se conjuguent pour favoriser le développement de l'obésité infantile dans notre région. En effet, les causes de l'obésité sont nombreuses aujourd'hui et concourent à favoriser une surconsommation et augmenter le risque chez les enfants prédisposés. Parmi ceux-ci, la disponibilité croissante et la surabondance d'aliments variés, denses en énergie (souvent riches en lipides) palatables et peu coûteux, certains modes et conduites alimentaires et la généralisation d'un comportement sédentaire jouent un rôle prépondérant et sont susceptibles de prendre en défaut les mécanismes physiologiques de contrôle de la prise alimentaire et du bilan énergétique, en particulier lorsque l'activité physique est réduite et chez les sujets génétiquement prédisposés (Newnham et al., 2009). Les interactions entre alimentation et activité physique sont illustrées par de nombreuses données expérimentales et épidémiologiques et soulignent la nécessité de considérer ces deux facteurs simultanément pour la compréhension de la prise de poids et la mise en place d'actions de prévention (Fair et Montgomery, 2009). En situation de déséquilibre énergétique, certains nutriments pourraient par ailleurs, plus que d'autres, favoriser la différenciation adipocytaire et l'augmentation de la masse grasse et ainsi contribuer au développement de l'obésité notamment à un âge précoce (Ailhaud et al., 2008).

En ce qui concerne les facteurs socio-économiques des familles des enfants étudiés, nos résultats indiquent que le niveau scolaire et l'équipement sanitaire ne sont pas significativement différents entre les familles des obèses et des témoins. Cependant, concernant le type d'habitat et l'emploi des parents, les jeunes obèses semblent provenir d'un milieu plus favorisé que leurs témoins. Notre étude montre également que le revenu global des obèses est élevé ou moyen dans la majorité des cas comparé à celui des témoins (faible ou moyen). Plusieurs études ont montré qu'un revenu global élevé est généralement un facteur de risque de l'obésité dans les pays pauvres et en voie de développement, alors qu'un niveau élevé est inversement corrélé à l'obésité dans les pays développés (Victoria et al., 2008; khlal et al., 2009; Murasko, 2009; Zioli-Guest et al., 2009). Ceci

indique que la richesse et la prospérité sont deux facteurs prédictifs de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études réalisées dans les pays en voie de développement. Les études précédentes réalisées au Mexique, au Brésil, en Chine, au Chili et en Afrique mettent toutes en évidence qu'un niveau socio-économique élevé est un facteur de risque de l'obésité chez l'enfant (De Onis et Blössner, 2000; Neutzling et al., 2000; Del Rio-Navarro et al., 2004; Olivares et al., 2007). Ces travaux notent même un effet protecteur du revenu bas des parents. A l'inverse, une relation positive entre le niveau socioéconomique bas et le risque d'obésité infantile a été retrouvée dans les pays industrialisés et développés (Tremblay et Willms, 2000; Lobstein et Frelut, 2003; Hedley et al., 2004; Serra-Majem et al., 2006). Dans ces études, le gradient socio-économique inverse du surpoids a été retrouvé pour les quatre indices suivants : situation professionnelle et niveau d'instruction du chef de ménage, niveau de vie du foyer et indice global réunissant ces trois caractéristiques. Le lien le plus fort a été observé avec le niveau d'instruction du chef de ménage. Ce résultat a été interprété en considérant que le niveau d'instruction des parents est plus susceptible de jouer sur les connaissances et les attitudes (nutrition et santé) que les autres indices socio-économiques. En outre, le niveau d'instruction des parents est une composante plus stable sur le long cours (car acquise) que la situation professionnelle ou le niveau des revenus, qui peuvent évoluer en fonction de l'expérience (Hedley et al., 2004; Serra-Majem et al., 2006). Malheureusement, ceci n'est pas encore acquis dans les pays en voie de développement. Toutefois, au fur et à mesure que le revenu et le niveau socioéconomique augmentent, la nature du régime alimentaire a tendance à changer: les apports en graisses et en protéines animales augmentent, ceux en graisses et en protéines végétales diminuent, ceux en glucides totaux, en glucides complexes et en fibres diminuent également et ceux en sucres simples augmentent. Il se peut aussi que la grande partie des revenus est consacrée à l'achat de ces aliments dans les pays en voie de développement, ce qui peut expliquer la relation entre niveau socioéconomique élevé et risque d'obésité.

L'étude des facteurs étiologiques de l'obésité infantile liés à l'enfant, montrent qu'un poids de naissance inférieur à 2500 g (hypotrophie fœtale) ou supérieur à 4000 g (macrosomie fœtale) constitue un facteur de risque. Plusieurs études notent qu'un poids faible ou élevé à la naissance est un facteur de risque d'une obésité ultérieure et qui se complique souvent par le développement d'un syndrome métabolique (Ong et Dunger, 2004; Johannsson, 2006).

Il a été montré très clairement au cours des dernières années, que l'hypotrophie ou la macrosomie augmentait le risque de développer une obésité, un diabète non insulino-dépendant ou des maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte. Cependant le diabète de type 2, ou l'obésité ne touchent pas tous les enfants nés avec un poids faible ou élevé. Celui-ci n'est donc pas le seul facteur de risque. La

croissance post natale interviendrait aussi dans le risque de développer de tels problèmes de santé à l'âge adulte (Gardner et al., 2009).

La croissance fœtale normale est le résultat d'un effet équilibré entre la nutrition maternelle, le transport placentaire, et les facteurs de croissance fœtaux. N'importe quel déséquilibre dans la prise nutritive maternelle a le potentiel de causer les changements profonds du métabolisme maternel et fœtal (Oken, 2009). Pendant le développement, ce déséquilibre peut non seulement affecter la croissance fœtale de survie et d'organe, mais touche également aux mécanismes homéostatiques nécessaires pour la croissance et le métabolisme fœtaux appropriés (Davey Smith et al., 2007). La croissance des enfants nés avec un petit poids est en effet très particulière pendant les premiers mois de vie. Si sa vie fœtale a été marquée par un ralentissement de sa croissance aboutissant à un petit poids de naissance, il n'en est rien après la naissance. Les nourrissons vont en effet augmenter rapidement leur poids afin de rattraper un poids et une taille correspondant à leur potentiel de croissance « génétique » leur permettant de récupérer un poids et une taille comparables aux normes des enfants du même âge (McMillen et al., 2009). Cette croissance est d'ailleurs appelée croissance de rattrapage. Pendant longtemps on a pensé que cette accélération de la croissance était simplement liée à l'alimentation, pensant qu'ils étaient plus nourris par leurs parents (ou réclamaient plus). On pense maintenant que l'organisme du nourrisson pourrait modifier son métabolisme afin d'accélérer sa croissance. Si ce phénomène lui permet de combler son déficit de poids et de taille, il participe à l'augmentation du risque de développer un diabète. En effet, l'organisme des enfants, « se souvenant » de la restriction de croissance auquel il a été soumis avant la naissance, modifierait son métabolisme pour favoriser le stockage des sucres et des graisses et accélérer ainsi la prise de poids et le gain de taille (McMillen et al., 2009). Il diminuerait alors sa dépense énergétique, c'est-à-dire la quantité de sucres ou de graisse brûlées au repos et lors de ses activités afin de l'accroître et de préserver ses réserves. Ces modifications du métabolisme se mettraient en place très tôt (dès les premiers mois de vie) et perdureraient ensuite. Elles entreraient alors en conflit avec les modes de vie et favoriseraient alors le développement de l'obésité, du diabète et des maladies cardiovasculaires. D'un autre côté, les nouveau-nés macrosomiques sont hyperglycémiques et hyperinsuliniques et présentent un excès de tissu adipeux accumulé pendant la vie intra-utérine (Satpathy et al., 2008). Plusieurs auteurs montrent que ces macrosomes présentent une grande sensibilité à l'insuline dès la naissance, ce qui favorise le stockage des graisses et le développement de l'obésité durant l'enfance (Ong et Dunger, 2004). Certaines études notent que la sur-alimentation de la femme pendant la grossesse et/ou la présence d'une surcharge pondérale augmentaient le transfert de nutriments au travers du placenta. Ceci aurait pour conséquence d'induire des changements permanents dans la régulation de l'appétit, les fonctions neuro-endocrines et le métabolisme énergétique du fœtus (Crane et al., 2009).

Nos résultats montrent que la durée de sommeil est faible chez les enfants obèses comparés aux témoins. Plusieurs études notent une association forte entre le manque de sommeil intermittent, les sommeils de très courte durée, et le risque d'être en surpoids et de devenir obèse (Taveras et al., 2008). Généralement les enfants qui sont en surpoids dorment moins que les enfants qui sont plus minces ou de poids standard. Cette association a été expliquée par l'existence d'un dysfonctionnement hormonal puisque dormir moins active les hormones stimulant l'appétit. En effet les enfants de 1an à 3 ans sont sensés dormir 12 heures par nuit et à partir de quatre ans entre 9 heures et 10 heures par nuit, ce qui n'est pas le cas des jeunes obèses. Cette corrélation inversée est un des facteurs de risque majeur du rebond d'adiposité précoce (Taveras et al., 2008).

Nos résultats montrent que le score d'activité physique est faible alors que l'indice de sédentarité est élevé chez les filles et garçons obèses comparés à leurs témoins respectifs. De plus, ces enfants obèses sont lents et calmes dans leurs gestes. Ceci est en faveur d'une réduction de la dépense énergétique chez ces obèses, en accord avec de nombreux travaux publiés qui ont mis en évidence le lien inverse entre le niveau d'activité physique et l'obésité chez l'enfant ainsi que le lien positif avec la sédentarité (Oppert, 2004).

La dépense énergétique totale de l'enfant comporte la dépense de repos, la thermogénèse et l'activité physique. Il a été démontré que les dépenses énergétiques au repos et liées à la thermogénèse d'un enfant en surpoids sont similaires ou plus élevées que celles d'un enfant de poids normal (Torun et al., 1996). Cependant, les dépenses énergétiques liées à l'activité physique sont réduites. L'activité physique ne se réduit pas à la seule pratique sportive de loisir ; elle comprend tous les mouvements effectués au cours d'une journée, que ce soit dans un contexte de loisirs ou professionnel, qu'il s'agisse d'une activité spontanée ou organisée. La sédentarité inclut donc la pratique de loisirs sédentaires, en particulier les loisirs d'écran en pleine expansion (télévision, DVD, jeux vidéo, ordinateur). Le « temps passé devant un écran » est un indice de sédentarité très utilisé dans les études épidémiologiques. Dans le monde, la dépense énergétique dans le cadre des activités physiques a diminué ces deux dernières décennies, alors que les profils d'activité sédentaire ont augmenté ce qui explique l'évolution croissante de l'obésité (Bouchard, 2008). Chez les enfants, certains travaux suggèrent une diminution du temps consacré à la marche ou au vélo au profit de l'usage de la voiture (Oppert, 2004). D'autres auteurs rapportent une augmentation du temps dédié aux loisirs sédentaires, dans un contexte de développement rapide des moyens technologiques d'information et de communication (Lioret et al., 2008). Plusieurs travaux n'ont pas mis en évidence un lien entre activité physique et sédentarité, suggérant l'indépendance entre ces deux variables et leur non complémentarité (Bukara-Radujković et Zdravković, 2009). En effet, un enfant peut participer à des entraînements et des compétitions sportives et passer un temps conséquent devant la télévision. Ces deux facteurs ne permettent pas de rendre compte de la

dépense énergétique dans sa totalité. Ils ne sont que des marqueurs de certains comportements impliqués dans la dépense énergétique (ou la « non-dépense »). Cependant, un lien positif entre activité physique et statut socio-économique a été mis en évidence chez les enfants de 6-10 ans, alors qu'une association inverse a été décrite pour la sédentarité, quel que soit l'âge de l'enfant (Lioret et al., 2008). Une corrélation positive a été observée chez l'adulte entre le niveau d'instruction et l'activité physique de loisir (Wagner et al., 2003). D'autres recherches ont également mis en évidence un niveau plus bas d'activité physique chez les adultes de plus faible statut socio-économique (Darmon et Drewnowski, 2008). Dans une étude effectuée auprès d'adolescents américains, les auteurs ont observé une plus forte proportion de sujets ayant un niveau fort d'activité physique lorsque les mères avaient un niveau d'instruction plus élevé ou lorsque les revenus du foyer étaient plus importants (Gordon-Larsen et al., 2000). La sédentarité (mesurée par le temps passé devant un écran) était par contre associée inversement à ces variables socio-économiques, comme suggéré également dans d'autres études portant sur des échantillons d'enfants dans les pays industrialisés (Wagner et al., 2003; Brodersen et al., 2007). Au contraire, une relation positive est notée entre l'index de sédentarité et statut socio-économique dans les pays pauvres et en voie de développement (McLaren, 2007).

Nos résultats concernant les facteurs étiologiques de l'obésité infantile liés à la famille montrent que l'IMC de la mère supérieur ou égal à 30 kg/m^2 est un facteur de risque. Plusieurs travaux ont étudié la relation entre le risque d'obésité des enfants et l'IMC des parents. Li et al. (2005) notent que la majorité des enfants obèses ont des mères obèses. Certaines études ont noté un effet protecteur d'un IMC maternel inférieur à 20 kg/m^2 contre l'obésité infantile (Reilly et al., 2005). Ces mêmes auteurs ont trouvé une relation effet-dose lorsque l'IMC de la mère est supérieur ou égal à 25 kg/m^2 , plus l'IMC de la mère est élevé et plus l'enfant a un risque élevé d'obésité. La composante génétique doit être prise en considération. Dans notre étude, la présence d'obésité familiale est observée chez tous les enfants obèses. Au-delà du déterminisme génétique probable, le caractère familial de l'obésité fait également intervenir les risques de l'environnement commun: facteurs intra-utérins, allaitement maternel ou non, âge de la diversification alimentaire, habitudes alimentaires et d'activité physique,... La contribution respective de chacun de ces facteurs est difficile à établir.

Nos résultats concernant le comportement alimentaire montrent que la majorité des enfants obèses n'ont pas été allaités, ont reçu des farines dans leurs biberons et des aliments solides à un âge précoce, ne prennent pas régulièrement leur petit déjeuner et ont tendance à consommer plus de boissons sucrées et moins les produits laitiers comparés aux enfants témoins. Plusieurs études montrent qu'une augmentation de la masse grasse chez l'enfant pourrait également provenir de facteurs nutritionnels précoces, comme un apport excessif en graisse et en sucre, ou encore une

alimentation hyper-protidique pendant les premiers mois (Merten et al., 2009). Wilson et al. (1998) notent que l'introduction d'aliments solides avant l'âge de quatre mois est un facteur de risque de l'obésité infantile. A l'inverse, l'allaitement maternel semblerait être un facteur protecteur, en particulier s'il est conduit sur plusieurs mois. Une relation dose-effet entre la durée d'allaitement et le risque ultérieur de surcharge pondérale a même été rapportée (Hediger et al., 2001 ; Koletzko et al., 2009). Le meilleur apprentissage de la satiété et des goûts par l'allaitement est une première raison proposée (Robinson et Godfrey, 2008). Les enfants nourris au sein auraient en outre une croissance moins rapide que ceux nourris au lait maternisé. La plus faible teneur en protéines du lait maternel par rapport au lait maternisé est une autre explication avancée par certains chercheurs (Li et al., 2005). La plus faible sécrétion d'insuline après l'allaitement a également été évoquée (Robinson et Godfrey, 2008; Scholtens et al., 2009).

La relation entre prise de petit déjeuner et risque d'obésité infantile a été mise en évidence par certains travaux qui ont noté que les enfants obèses ne prennent que rarement leur petit déjeuner (Merten et al., 2009; Veldheuis et al., 2009). Les enfants qui prennent leur petit déjeuner ont tendance à moins grignoter pendant la journée et à respecter les horaires des repas, ce qui est en faveur d'un contrôle des apports caloriques (Harris, 2008).

Au cours de ces vingt dernières années, de nombreuses études ont été consacrées à la relation entre consommation de calcium et masse osseuse, pression artérielle ou, plus récemment, cancer du côlon. Ces travaux ont déjà pu déboucher sur des recommandations nutritionnelles pratiques pour la prévention et la prise en charge hygiéno-diététique de l'ostéoporose ou de l'hypertension artérielle (Rosen et Klibanski, 2009). Aujourd'hui, le calcium suscite un nouvel intérêt sur un autre sujet relevant de la santé publique: l'obésité. Les études récentes vont toutes dans le sens d'un effet favorable des apports calciques sur la régulation du poids, de la masse grasse et de marqueurs métaboliques de la surcharge pondérale (Davies et al., 2000 ; Zimmel et al., 2000). L'état des recherches n'est pas assez avancé pour proposer des recommandations sur la consommation de calcium souhaitable pour des patients obèses, voire dans un but de prévention (Zimmel et al., 2004). Les travaux de Zimmel et al. (2000; 2004) ont montré l'existence d'une relation inverse entre apports alimentaires en calcium et masse grasse aussi bien chez les adultes que chez les enfants. la publication de Davies et al. (2000) établit, chez 348 jeunes femmes, une association négative entre la consommation de calcium et l'IMC. L'influence de la consommation de produits laitiers sur l'incidence du syndrome d'insulinorésistance a été étudiée par certains auteurs (Pereira et al., 2002). Cette étude a mis en évidence une corrélation négative entre la consommation de produits laitiers et le développement d'un syndrome d'insulinorésistance chez les sujets initialement en surpoids, et un effet "dose-dépendant" de ces aliments. Une association inverse significative a été observée entre l'apport en calcium et l'IMC, la somme des plis cutanés classiques (biceps, triceps, supra-iliaque et

sous-scapulaire) et les plis cutanés abdominaux chez les enfants de 7 à 10 ans (Dixon et al., 2005). Selon cette même étude, une consommation faible de produits laitiers est notée chez les filles et garçons obèses présentant des troubles lipidiques. La régulation du poids et des graisses par le calcium a été expliquée par le fait qu'une augmentation de l'apport calcique diminuant le taux de vitamine D circulante aurait ainsi deux conséquences: l'une sur la liaison vitamine D – récepteur membranaire avec diminution de l'entrée de Ca^{2+} dans l'adipocyte (freinant la lipogenèse et augmentant la lipolyse et la thermogénèse) et l'autre sur la liaison vitamine D-récepteur nucléaire (augmentant la lipolyse et la thermogénèse) (Shi et al., 2002).

La consommation du lait et des produits laitiers est actuellement recommandée dans toutes les sociétés occidentalisées. Car sa consommation a un rôle également dans la croissance fœtale, la maturation des cellules T dans le thymus, la croissance linéaire, la pathologie de l'acné, le cancer et certaines maladies neurodégénératives (Melnik, 2009).

De nombreuses recherches se sont intéressées aux facteurs de risque nutritionnels de l'obésité, notamment les apports énergétiques, directement impliqués dans l'équilibre énergétique. Toutes ces études s'accordent sur le fait que l'augmentation des apports en glucides simples, notamment ajoutés proviendrait en partie de la hausse des consommations de boissons sucrées chez les enfants obèses (Ludwig et al., 2001; Newby, 2007).

Une plus grande attention a notamment été portée à la consommation de fruits et légumes dans la prévention contre l'obésité infantile (Tohill et al., 2004). Leur consommation est envisagée comme étant protectrice par rapport au gain de poids. Cependant, dans notre étude, la consommation de fruits et légumes chez les enfants obèses est similaire à celles des témoins.

Notre analyse logistique montre que les facteurs prédictifs de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen sont variés allant des facteurs génétiques et nutritionnels aux facteurs environnementaux. Ainsi, un poids de naissance inférieur à 2500 g ou supérieur à 4000 g, l'absence de l'allaitement maternel, l'introduction précoce d'aliments solides, la consommation régulière de boissons sucrées, le grignotage régulier et l'absence de consommation de produits laitiers sont tous des facteurs prédictifs de l'obésité infantile, en accord avec les études précédentes (Singhal, 2007). De plus, une activité physique faible, une sédentarité élevée et une durée de sommeil faible, un IMC maternel supérieur à 30 Kg/m^2 , un niveau scolaire des parents et un revenu élevés, ainsi que la présence d'obésité parentale sont aussi des facteurs prédictifs de l'obésité infantile aussi bien chez les filles que chez les garçons. Tous ces facteurs ont été mentionnés par de nombreuses études épidémiologiques (Lieb et al., 2009). Il apparaît clairement que toute stratégie de prévention doit prendre en compte l'ensemble de ces facteurs prédictifs pour lutter efficacement contre cette pathologie.

La deuxième partie de ce travail de thèse de doctorat aborde l'estimation de la consommation journalière en macronutriments et micronutriments chez les enfants réalisée grâce aux enquêtes nutritionnelles basées sur la technique du rappel des 24 heures. L'apport calorique total est significativement augmenté chez les obèses comparés aux témoins. Cela s'explique par une augmentation significative des protéines totales et des glucides totaux (exprimés en g/J), avec élévation significative de la consommation des sucres simples et complexes chez les filles et garçons obèses. L'augmentation très significative des lipides totaux (g/J) chez les jeunes obèses est due à l'ingestion excessive de tous les types d'acides gras (saturés, mono insaturés, poly insaturés) et même celle du cholestérol. Nos résultats sont en faveur d'une surconsommation alimentaire chez les obèses.

Cependant, exprimés par rapport à la surface corporelle des enfants, les résultats montrent quelques variations. L'apport calorique total ($\text{kcal}/\text{m}^2/24\text{h}$) est significativement élevé chez les enfants obèses suite à l'augmentation de la consommation des lipides totaux ($\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$).

L'installation de l'obésité dépend de l'apport nutritionnel et du bilan énergétique qui doit dépasser les besoins. La disponibilité, en tout lieu et en tout temps, d'aliments prêts à consommer, à forte densité énergétique, hautement palatables et souvent peu coûteux encourage les prises alimentaires en réponse à d'autres déterminants que le besoin énergétique: plaisir, stress, émotions, facteurs sociaux. La tendance commerciale visant à proposer des portions de plus en plus grandes, des promotions basées sur la quantité plutôt que sur la qualité favorise la consommation de quantités supérieures aux besoins (Simon, 2004). L'impact du nombre de repas, du fractionnement de la prise alimentaire et de la distribution des apports caloriques au cours de la journée a fait l'objet de quelques études peu convaincantes. Dans une étude prospective, la suppression des prises interprandiales est associée à une moindre prise de poids (Monhau et al., 2002). D'autres études basées sur des essais contrôlés ont également montré que la présentation de grandes tailles de portion aux enfants comme aux adultes entraînait un accroissement de leurs apports énergétiques (McConahy et al., 2004). Selon Kral (2006), l'augmentation des tailles de portion n'aurait pas d'effet sur la sensation de satiété, la compensation des apports énergétiques sur les repas suivants n'aurait pas lieu, entraînant de ce fait un accroissement des apports énergétiques.

Ce phénomène serait favorisé par la palatabilité des aliments: au-delà des tailles de portion, c'est aussi la densité énergétique des produits qui induit une sur-consommation (Ledikwe et al., 2006). D'autres auteurs, en se basant sur la même définition de la densité énergétique, ont montré qu'une forte densité énergétique du régime alimentaire à l'âge de 7 ans était associée à un excès d'adiposité à 9 ans (Johnson et al., 2008). La densité énergétique des aliments (le contenu calorique exprimé en KJ ou Kcal par gramme d'aliment) est un déterminant essentiel des apports énergétiques d'un individu. La densité calorique d'un aliment est le rapport entre le contenu calorique d'une quantité

donnée de cet aliment et son volume. En effet, la densité calorique est largement en cause dans l'excès d'apports alimentaires en favorisant la consommation rapide des calories et en mettant en échec le système de contrôle de la prise alimentaire: plus une alimentation est dense en calories, moins elle est rassasiant et plus elle favorise des prises alimentaires non contrôlées. Une alimentation de densité élevée entraîne des apports énergétiques élevés puisqu'un faible volume d'aliment, provoquant peu de signaux inhibiteurs provenant de l'estomac, contient beaucoup d'énergie. Une consommation excessive en glucides est une cause d'obésité (Tfayli et Arslanian, 2009). De nombreux chercheurs se penchent également sur le rôle du type de glucides (simples/complexes, fructose/glucose, liquides/solides, raffinés/ou pas, ajoutés/ou naturellement présents dans les aliments, etc.) dans la prise de poids (Brown et al., 2008). Il faut toutefois noter qu'en cas de bilan énergétique positif, l'augmentation de l'oxydation des glucides - secondaire à un excès de glucides - s'accompagne d'une diminution de l'oxydation des lipides et induit en conséquence une prise de poids. De nombreux travaux ont mis l'accent sur les lipides alimentaires dans la recherche des facteurs de risque nutritionnels de l'obésité (Newby, 2007). Il est toutefois admis aujourd'hui que les lipides favorisent la surconsommation du fait de leur densité énergétique élevée et d'une meilleure palatabilité aux aliments. De plus, les lipides alimentaires ont un pouvoir satiétogène faible et entraînent alors des apports énergétiques élevés, susceptibles de déséquilibrer l'équation énergétique et d'entraîner un gain de poids. Au-delà des quantités ingérées de lipides, les acides gras, en fonction de leur nature, pourraient avoir un impact différent sur la régulation pondérale et sur les processus de différenciation et d'hypertrophie adipocytaire (Simon, 2004). Les acides gras saturés (AGS) et mono-insaturés (AGMI) sont en effet moins satiétogènes et entraînent une thermogénèse postprandiale moins importante que les acides gras poly-insaturés (AGPI). Les expérimentations animales ont par ailleurs montré que les AGS et AGMI étaient plus efficaces que les AGPI pour induire une prise de poids (Micallef et al., 2009). Plusieurs données suggérant une relation entre les apports alimentaires en lipides et l'obésité sont issues d'études épidémiologiques décrivant une relation positive entre la contribution des graisses à l'apport énergétique total et le risque d'obésité au niveau des populations et au niveau individuel. Chez l'homme, les modifications expérimentales du contenu en lipides de l'alimentation entraîne une hyperphagie et une prise de poids à court terme (Ailhaud et al., 2008). De plus, de nombreuses études épidémiologiques prouvent que la consommation excessive en lipides saturés est associée à un risque accru d'obésité, de maladies cardiovasculaires et de certains cancers (Basdevant, 2004). Dans notre étude, les enfants obèses consomment une quantité importante d'AGS, AGMI et AGPI (exprimés en g/J) comparés aux témoins. Cependant, les apports exprimés par rapport à la surface corporelle ($\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$) et les apports relatifs exprimés en pourcentage montrent que les valeurs des acides gras saturés et mono insaturés restent sensiblement les mêmes pour les deux populations étudiées, alors

que celles des acides gras polyinsaturés augmentent chez les filles et garçons obèses comparés à leurs témoins respectifs. Par conséquent, le rapport acides gras polyinsaturés/acides gras saturés (P/S) consommés est augmenté chez ces enfants obèses. Il est vrai que les AGPI sont moins dangereux que les AGS et AGMI, mais il est nécessaire de distinguer les deux types d'AGPI, de la famille n-6 et n-3. Il a été démontré que l'acide arachidonique de la famille n-6 favorise la différenciation des pré adipocytes en adipocytes et contribuent ainsi au développement du tissu adipeux (Basdevant et Ricquier, 2003). L'acide linoléique (famille n-6) que l'on trouve dans les huiles végétales accentuerait ainsi la prise de poids. Dans notre travail, l'augmentation de l'apport relatif en AGPI peut être seulement liée à celui des AGPI n-6 chez les enfants obèses.

La consommation excessive de cholestérol notée chez les obèses dans notre étude est aussi dangereuse à long terme, puisqu'elle peut constituer un facteur de risque de l'athérosclérose à l'âge adulte (Bayley et al., 2002 ; Jahnke et Warschburger, 2008).

Notre enquête révèle également une augmentation de l'apport protéique (g/J) chez les enfants obèses. Les protéines ou protides sont les éléments "constructeurs" des cellules de l'organisme. Ils participent à la construction, la réparation et l'entretien de l'organisme (Günther et al., 2007).

Bien que dans notre étude, on note une augmentation significative de la consommation de fibres alimentaires chez les enfants obèses, en comparaison à leurs témoins, différentes études transversales indiquent une relation négative entre la consommation de fibres et le poids. La consommation de fibres est le meilleur prédicteur de la corpulence avec le niveau d'activité physique. C'est la fraction non digestible de l'alimentation. Les fibres sont indispensables à la stimulation du transit intestinal et facilitent l'élimination de certains éléments indésirables, comme le cholestérol (Simon, 2004). De plus, une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes et le poids est rapportée par quelques études (Simon, 2004), ce qui n'est pas observé dans notre étude chez les enfants obèses.

Les sels minéraux et les oligo-éléments représentés essentiellement par le calcium, phosphore, fer, magnésium, potassium, ... sont présents en quantité variable dans les aliments et une alimentation suffisamment variée et équilibrée couvre en général les besoins. Ils jouent cependant un rôle important, voire vital. Les experts ont établi des apports recommandés en minéraux chez les enfants (Ghisolfi et al., 1992). Les apports en minéraux chez les enfants témoins et obèses de notre population sont conformes avec les recommandations internationales. De plus, nos résultats montrent que la consommation alimentaire en sodium, phosphore, magnésium et potassium est plus importante chez les garçons et filles obèses comparés à leurs témoins respectifs. Celle en fer est sensiblement la même pour les deux groupes d'enfants alors que celle en calcium est réduite chez les obèses. Les apports élevés en micronutriments observés chez les enfants obèses peuvent être associés à la consommation importante d'aliments en général observée chez ces

enfants. La diminution de l'apport alimentaire en calcium peut être liée à la réduction de la consommation du lait et des produits laitiers observée chez les filles et garçons obèses dans notre étude. Concernant les vitamines consommées, les enfants de notre région ont des apports en vitamine A, C et E non conformes aux recommandations internationales qui sont respectivement 550 µg, 120 mg et 12 mg pour les enfants âgés de six à dix ans (NAS, 2000). De plus, la consommation des vitamines A et E ne varie pas alors que celle de la vitamine C est diminuée de façon significative chez les enfants obèses comparés aux témoins. La consommation des fruits et légumes reste normale chez ces enfants obèses. L'observation de la réduction de l'apport en vitamine C est difficile à expliquer chez ces obèses. Néanmoins, la consommation de fruits et légumes particuliers riches en cette vitamine C peut être réduite alors que la consommation des autres fruits et légumes reste adéquate.

En conclusion de l'étude nutritionnelle, les garçons et filles obèses présentent une consommation alimentaire non saine en faveur de la prise pondérale. L'excès de l'apport calorique avec surconsommation de lipides favorise l'accumulation des réserves à l'origine de l'obésité chez ces enfants obèses. La consommation des micronutriments est aussi augmentée sauf pour celles du calcium et de la vitamine C qui sont faibles.

À côté de ces perturbations alimentaires, les enfants obèses de notre étude présentent des anomalies métaboliques et immunologiques importantes.

La troisième partie de ce travail de doctorat aborde les altérations métaboliques induites par l'obésité infantile.

Dans un premier temps, nos résultats montrent que les paramètres hématologiques sont normaux chez les enfants obèses, à l'exception des taux en globules blancs qui sont réduits chez les obèses. Ces anomalies sont en accord avec ceux trouvés par Hiroshi et al. (1981). De plus, ces mêmes auteurs notent une augmentation de la taille des globules blancs associée à la réduction de leur nombre chez les enfants obèses, en faveur d'anomalies immunologiques. Plusieurs auteurs rapportent que l'obésité s'accompagne de modifications importantes du système immunitaire marquées particulièrement par des anomalies fonctionnelles des cellules T et une production inefficace de cytokines en faveur de l'apparition d'infections (Das, 2001). Il a été démontré qu'un apport excessif en énergie et en lipides peut entraver le bon fonctionnement du système immunitaire (Moulin et al., 2009).

Selon nos résultats, aucune variation significative des teneurs en urée, créatinine, acide urique et bilirubine n'est notée chez les jeunes obèses comparés à leurs témoins. De plus, les activités sériques des transaminases (TGO, TGP) sont similaires entre les deux groupes. Il apparaît donc que les fonctions rénale et hépatique sont normales chez ces enfants obèses.

Les enfants obèses de notre population présentent des teneurs sériques en glucose similaires à celles des témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de Benslama et al. (2002) qui trouvent qu'il n'y a pas de différence significative entre la glycémie à jeun chez les enfants tunisiens obèses et non obèses. Selon ces mêmes auteurs, la leptinémie et l'insulinémie sont significativement supérieures chez les enfants obèses. Chez l'enfant obèse, certains troubles métaboliques comme l'insulinorésistance peuvent survenir précocement (Viner et al., 2005, Villela et al., 2009). Plus de la moitié des enfants obèses ont une insulinorésistance traduite par une hyperinsulinémie. Environ 10 % des enfants obèses ont une intolérance au glucose définie par une glycémie à jeun normale et une glycémie $> 7,8$ mmol/l et $< 11,1$ mmol/l 120 min après ingestion du glucose au cours d'un test d'hyperglycémie provoquée (Viner et al., 2005). L'insulinorésistance dans le tissu adipeux, le muscle squelettique et le foie précède le développement du diabète de type II chez l'obèse (Tfayli et Arslanian, 2009).

L'obésité est un déterminant majeur de l'insulinorésistance et le risque d'insulinorésistance augmente lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) augmente (Guilherme et al., 2008). Même si l'insulinorésistance n'est pas marquée chez les enfants obèses, leur évolution dans cet état d'obésité entraîne une réduction progressive de la sensibilité à l'insuline et provoque un état d'insulinorésistance à long terme. L'homéostasie glucidique dépend étroitement de l'insulinosécrétion et de l'action périphérique de l'insuline. Chez l'adulte obèse, après plusieurs dizaines d'années d'évolution, le plus souvent entre 50 et 60 ans, une hyperglycémie peut apparaître si l'insulinorésistance s'accompagne d'une insulinosécrétion insuffisante pour la compenser. La glycémie à jeun des jeunes obèses est normale dans la littérature tout comme dans cette étude. L'étude détaillée du métabolisme du glucose chez les jeunes obèses a montré que la production de glucose hépatique à jeun est normale quand elle est exprimée par rapport à la surface corporelle, et donc élevée en valeur absolue ; l'augmentation de cette production fait surtout appel à la transformation accrue de lactate en glucose ; l'utilisation de glucose, essentiellement par la masse musculaire, est normale rapportée à la surface corporelle, et augmentée en valeur absolue, l'oxydation du glucose est normale au début de l'obésité pour ensuite diminuer progressivement, reflet de l'installation d'une insulinorésistance musculaire (Le Stunff et Bougneres, 1994). Dans l'obésité, une masse accrue de tissu adipeux, en particulier le tissu adipeux viscéral, se forme par l'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes et est associée à un débit sanguin réduit, à la capture réduite du glucose et des acides gras, et à une lipolyse accrue chez les animaux et les êtres humains (Guilherme et al., 2008). Une surcharge lipidique soutenue dans le tissu adipeux entraîne un état inflammatoire chronique par la production de cytokines pro-inflammatoires (appelées adipokines). La production continue de cytokines augmente leur taux dans la circulation sanguine est de paire avec l'abondance des lipides, les cytokines contribuent au développement d'une insulinorésistance

dans le tissu musculaire et hépatique. Une corrélation négative entre le taux des triglycérides dans les myocytes et la sensibilité à l'insuline a été aussi rapportée (Kraegen et Cooney, 2008). Les données provenant de ces études suggèrent que l'accumulation des lipides dans le tissu musculaire et l'altération de l'oxydation des acides gras par les mitochondries sont responsables de l'insulinorésistance dans l'obésité qui se développe progressivement avec l'âge. La résistance à l'insuline ne semble donc pas une des anomalies primaires, causales, de l'obésité juvénile. Elle s'installe secondairement. Son développement lui confèrera au fil du temps une place éminente dans la physiopathologie du diabète des adultes obèses.

Dans notre travail, une augmentation significative des teneurs sériques en sodium, en potassium et en phosphore est obtenue chez les enfants obèses comparés aux témoins. Les teneurs sériques en calcium sont par contre similaires entre les deux groupes d'enfants. Les taux élevés en minéraux peuvent être liés à leur consommation excessive par les enfants obèses. L'étude des ions sodium et potassium renseigne sur l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme. Les variations des taux sanguins de ces différents ions renseignent sur l'état d'hydratation d'un individu et sur le bon fonctionnement du rein, des systèmes digestifs et respiratoires. Le sodium est le principal cation du secteur extracellulaire, L'hypernatrémie observée chez les enfants obèses de notre population est la conséquence directe d'une surcharge de sodium, sachant que leur fonction rénale est normale. Le potassium est le principal cation du secteur intracellulaire. De la même façon, l'hyperkaliémie observée chez les enfants obèses est aussi liée à un excès d'apport potassique. Rappelons que les apports alimentaires en sodium et en potassium sont élevés chez les filles et garçons obèses de notre région. L'équilibre hydrominéral semble être menacé chez ces enfants. De plus, une consommation élevée en sodium peut causer à long terme l'hypertension artérielle. Des recommandations nutritionnelles visant à réduire la consommation de ces minéraux chez ces enfants sont donc nécessaires.

Concernant le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, nos résultats montrent que les teneurs sériques en cholestérol total et en triglycérides sont significativement augmentées chez les enfants obèses comparés à leurs témoins. L'hypertriglycémie est associée à une élévation des triglycérides au niveau des trois fractions de lipoprotéines VLDL, LDL et HDL. L'hypercholestérolémie est associée à une augmentation du cholestérol des VLDL et LDL alors que le cholestérol des HDL reste normal chez ces obèses. L'indice d'athérogénicité (CT/HDL) est élevé chez ces enfants signe d'un risque athérogène à un âge précoce. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par plusieurs auteurs (Scherr et al., 2007; Kwiterovich, 2009). Au cours de l'obésité, l'hyperinsulinisme s'accompagne d'anomalies du métabolisme des lipides et des lipoprotéines (Consitt et al., 2009). L'hypertriglycémie correspond à une surproduction hépatique des TG-VLDL suite à une augmentation du flux de glucose et d'acides gras libres au foie,

ainsi qu'à une résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion des VLDL (Lee, 2009). L'excès de triglycérides plasmatiques chez les obèses peut être interprété d'une part par une élévation de la synthèse des VLDL et d'autre part par une réduction du catabolisme des VLDL dûe à la diminution de la stimulation de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux, enzyme participant à l'épuration des lipides circulants. En effet, l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme responsable du catabolisme des VLDL, est réduite en cas d'obésité (Guardamagna et al., 2009; Lee, 2009). L'insuline, qui est l'hormone pivot dans la sphère glucidique, joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides. En effet, l'insuline module l'activité de plusieurs enzymes clés du métabolisme lipidique et intervient dans la production et le catabolisme des lipoprotéines. Pour cette raison, il est facile de comprendre que toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, telle l'insulinorésistance, s'accompagne d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant au développement accéléré de lésions athéromateuses, et contribuant à accroître le risque cardiovasculaire (Verges, 2001). Par ailleurs, nos résultats montrent une augmentation de l'apoprotéine (apo) B100 alors que l'apoprotéine A-1 reste normale chez les enfants obèses comparés aux témoins. L'élévation de l'apo B100 peut être liée à celle des lipoprotéines athérogènes LDL et VLDL. La diminution du rapport apo A-1 / apo B100 chez ces enfants est en faveur d'un risque athérogène précoce chez ces enfants obèses, en accord avec plusieurs travaux (Hu et al., 2009). Certains auteurs notent que la réduction de la lipoprotéine lipase adipocytaire chez les personnes obèses est à l'origine non seulement de l'accumulation des TG des VLDL mais aussi de l'enrichissement des LDL et HDL en TG (Consitt et al., 2009). Les HDL proviennent en partie du catabolisme des VLDL. Donc une baisse de ce catabolisme sera responsable de l'effondrement des HDL. Cependant, dans notre travail, les taux de HDL-C sont normaux chez les enfants obèses. Ainsi, le catabolisme des HDL peut lui aussi être en baisse (richesse en TG et diminution des récepteurs) ce qui crée un équilibre entre anabolisme des HDL (synthèse) et catabolisme expliquant la stabilité relative du taux de HDL-cholestérol. De plus, l'enzyme LCAT a une activité normale chez les enfants obèses de notre population ce qui peut contribuer aussi à maintenir un taux de HDL-C normal chez ces enfants. Mais les HDL semblent être de structure anormale, riches en TG avec une capacité de transport réverse du cholestérol diminuée et donc athérogènes. Chez l'adulte, les études précédentes montrent une réduction du HDL-C lors de l'obésité (Consitt et al., 2009). Cette réduction du HDL-C a été expliquée par l'augmentation de la protéine de transfert CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) qui permet le transfert des triglycérides des VLDL vers les LDL et HDL et celui du cholestérol des HDL vers les VLDL, ou par l'augmentation de la lipase hépatique qui joue un rôle dans le catabolisme des HDL (Lafontan et Berlan, 1993). L'augmentation du taux de CT sériques chez les enfants obèses est liée à un taux élevé de LDL. Ceci peut être expliqué par la résistance à l'insuline sachant que cette hormone facilite le

catabolisme des LDL par une action directe sur leurs récepteurs (Verges, 2001). En effet, il a été montré *in vitro* que l'insuline augmentait l'activité des récepteurs aux LDL d'une part et leur nombre d'autre part (Verges, 2001; Hu et al., 2009). Ainsi chez les obèses, le catabolisme des LDL par la voie des récepteurs Apo B du foie est ralenti pour deux raisons : les LDL sont enrichis en TG du fait du défaut de délipidation des VLDL et l'existence d'une diminution du nombre des récepteurs (Hu et al., 2009).

Concernant la composition en acides gras des lipides sériques, nos résultats montrent une augmentation significative des acides gras saturés (AGS) et une diminution significative de l'acide arachidonique (20: 4 n-6) chez les enfants obèses alors que les monoinsaturés (AGMI) ne changent pas. L'augmentation des AGS au niveau du sérum peut être due à un excès d'apport par les lipides alimentaires ou à l'élévation de leur synthèse. Un régime riche en lipides augmente l'activité de l'enzyme FAS (Ailhaud, 2008). La diminution du C20:4 n-6 peut refléter une dépression des activités enzymatiques $\Delta 6$ -désaturases, liée à l'insulinorésistance. Il est connu que l'insuline active les désaturases en augmentant leur synthèse (Das, 2007).

En fait, la composition en acides gras des lipides sériques reflète celle des tissus. Le métabolisme des acides gras est localisé au niveau des tissus adipeux, hépatique et musculaire. La synthèse d'acides gras, qui intervient principalement au niveau hépatique et dans le tissu adipeux, se fait à partir de l'acétyl-CoA par le système multi-enzymatique acide gras synthétase (FAS ; Fatty acid synthase) assurant la synthèse des acides gras jusqu'à C16. Des activités élongases permettent en outre le passage à des chaînes supérieures à C16 et des désaturases conduisent, par introduction de doubles liaisons cis, aux acides gras insaturés. Les acides gras proviennent aussi des lipides alimentaires. Dès l'ingestion des aliments, l'activité métabolique s'oriente progressivement, sous l'action dominante de l'insuline, vers l'utilisation des substrats alimentaires absorbés qui sont soit directement utilisés comme substrats énergétiques, soit mis en réserve par voie de synthèse des protéines, du glycogène et des triglycérides. Les acides gras issus de l'alimentation proviennent majoritairement des triglycérides. La digestion de ces triglycérides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Cette réaction entraîne la libération de molécules d'acides gras et des monoglycérides qui sous l'action des sels biliaires sont regroupées sous forme de micelles qui sont absorbées. Les acides gras à courte chaîne quant à eux parviennent à entrer directement dans les capillaires sanguins. Une fois dans les cellules intestinales, les acides gras issus des micelles sont activés et réutilisés pour la synthèse des triglycérides qui rejoignent la circulation sanguine sous forme de chylomicrons. Ces acides gras sont alors captés par le foie, le tissu adipeux et le muscle. Le type d'utilisation des acides gras dépend de leur structure (Ramirez et al., 2001). Les acides gras à chaîne courte et moyenne sont utilisés dans le métabolisme énergétique et ceux à chaîne longue préférentiellement stockés sous forme de triglycérides. Les acides gras présentent de

nombreuses et très importantes propriétés biologiques qui expliquent leur importance nutritionnelle. Certains servent non seulement à l'élaboration des phospholipides des membranes cellulaires contribuant à la fluidité membranaire et régulant l'activité des protéines membranaires mais aussi constituent des substrats pour la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes, prostacyclines.....) qui jouent de nombreux rôles physiologiques (O'Donnell et al., 2009). Ainsi toute perturbation de la composition en acides gras des lipides sériques entraîne celle des lipides au niveau des organes avec modifications métaboliques affectant le fonctionnement de la cellule. Les résultats du métabolisme des lipides obtenus paraissent établir que l'obésité infantile est associée à des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Il est donc nécessaire de rechercher des moyens simples notamment nutritionnels pour corriger ces anomalies métaboliques.

La quatrième partie de notre travail porte sur un concept important, le stress oxydatif, reconnu aujourd'hui comme la base moléculaire de toutes les pathologies. Le stress oxydatif s'installe quand la production de radicaux libres dépasse la capacité de la défense antioxydante. Les radicaux libres induisent des altérations des cellules, des lipides et des protéines, à l'origine de différentes maladies. Des perturbations du système antioxydant ont été reportées dans le cas de l'obésité (Higdon et Frei, 2003; Zulet et al., 2007).

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre dans notre organisme entre la génération trop forte de molécules oxydantes (radicaux libres) et leur neutralisation trop faible par nos antioxydants naturels ou ingérés. Ce stress oxydatif aboutit à une destruction rapide des protéines, une hyper-oxydation des lipides, du glucose, conduisant à la destruction des membranes cellulaires et à la génération de foyers inflammatoires et, enfin, à des mutations de l'ADN, propice à l'apparition des cancers. Ainsi, de nombreuses techniques ont été développées pour l'évaluer. Le problème de disposer des marqueurs spécifiques, sensibles, fiables et d'exécution analytique, ainsi que le manque de standardisation et d'optimisation des méthodes, compliquent l'interprétation des résultats.

Il est donc important de connaître le statut oxydant / antioxydant au cours de l'obésité infantile. C'est dans cette optique que nous contribuons à déterminer les marqueurs de statut oxydant (malondialdéhyde, hydroperoxydes, protéines carbonylées et l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales) et antioxydant (catalase, SOD, glutathion réductase et peroxydase, vitamines A, C et E, et pouvoir antioxydant total) au niveau du plasma et des érythrocytes chez les enfants obèses et témoins, de la région de Tlemcen pour vérifier le lien entre l'obésité infantile et le stress oxydatif.

De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours de l'obésité tenant à la fois à l'augmentation de la production des radicaux oxygénés et la diminution des capacités de défenses antioxydantes par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux de

vitamines antioxydantes (Morrow, 2003; Zulet et al., 2007). Nos résultats confirment la présence d'un stress oxydatif chez les enfants obèses.

En effet, nos résultats montrent que la capacité du plasma à absorber les radicaux libres représentant le pouvoir antioxydant total (ORAC) est diminuée de manière très significative chez les jeunes obèses comparés à leurs témoins ce qui concorde avec les résultats de plusieurs auteurs (Codoñer-Franch et al., 2009). Ceci peut s'expliquer par une défaillance du système de défense antioxydant, et/ou une élévation de la production des radicaux libres chez ces enfants. Nous avons montré que ce stress oxydatif existe dès la naissance chez les nouveau-nés obèses (Saker et al., 2008). La réduction du taux d'ORAC est associée à l'augmentation du malondialdéhyde (MDA), des hydroperoxydes et des protéines carbonylées au niveau plasmatique et érythrocytaire chez les enfants obèses étudiés, marquant l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire et extracellulaire. Les protéines carbonylées sont considérées comme des marqueurs de l'oxydation des protéines. Une augmentation significative des teneurs en protéines carbonylées érythrocytaires est observée chez les enfants obèses comparées aux témoins, reflétant un stress oxydatif intracellulaire. Ces données sont en accord avec ceux de Vincent et al. (2007) et de Uzun et al. (2007) qui montrent que les teneurs en protéines carbonylées augmentent chez les obèses. En effet, l'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire. Les hydroperoxydes sont des marqueurs de la peroxydation lipidique, dont le taux augmente, chez l'homme, dans le cas de diabète et d'obésité, résultant de l'hyperglycémie et de l'insulinorésistance (Halvoet, 2008). La peroxydation lipidique est un phénomène normalement contrôlé dans toutes les cellules de l'organisme et une grande variété de mécanismes antioxydants limite ce processus. En effet, les antioxydants agissent en formant des produits non radicalaires, d'autres en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, en réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puisse réagir avec un nouvel acide gras, tandis que d'autres antioxydants absorbent l'énergie excédentaire de l'oxygène singulier pour la transformer en chaleur (Ghiselli et al., 2000). La peroxydation lipidique entraîne la libération d'autres produits d'oxydation comme des diènes conjugués et des aldéhydes qui, à fortes concentrations, s'avèrent toxiques pour les cellules. La plupart de ces aldéhydes sont très réactifs et peuvent être considérés comme des seconds messagers toxiques qui augmentent les dommages initiaux dus aux radicaux libres. L'aldéhyde le mieux étudié est le malondialdéhyde (MDA) (Esterbauer et al., 1991).

Dans notre travail, les teneurs en MDA plasmatiques sont aussi augmentées chez les enfants obèses confirmant l'existence d'un stress oxydatif. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Servina et al. (2004) qui montrent que la peroxydation lipidique est très importante chez les filles et garçons obèses. Ces résultats corroborent aussi ceux trouvés par Vincent et al. (2007) chez l'adulte qui indiquent que l'obésité élève le stress oxydatif par augmentation du malondialdéhyde et des

inhibe la peroxydation lipidique, mais peut également inhiber directement les radicaux hydroxyles (Jaeschke, 1995 ; Wilson, 2008).

Nos résultats indiquent que les activités des enzymes antioxydantes érythrocytaires superoxyde dismutase (SOD) et glutathion réductase (GLRED) sont significativement augmentées alors que celles de la catalase et de la glutathion peroxydase (GLPEROX) sont normales chez les enfants obèses comparés aux enfants témoins. La catalase catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire ; la superoxyde dismutase (SOD) catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , empêchant ainsi la coexistence de ces deux espèces radicalaires et par conséquent la génération du radical hydroxyle ; la glutathion peroxydase (GPX) peut réduire le peroxyde d'hydrogène en eau en utilisant les capacités réductrices du couple glutathion / glutathion disulfide (GSH / GSSG) et permettre également de limiter la propagation des réactions radicalaires en chaîne en réduisant les peroxydes instables en acides gras hydroxylés ; et la glutathion réductase (GRED) permet la régénération du glutathion réduit à partir du glutathion oxydé en présence de NADPH. D'autres auteurs ont noté une réduction des activités des enzymes antioxydantes chez les enfants obèses. Plusieurs rapportent des activités des enzymes antioxydantes différentes au cours de l'obésité, indiquant soit une élévation soit une diminution (Mayne, 2003; Khan et al. 2006; Vincent et Taylor, 2006). En effet, face à un stress oxydatif sévère, les enzymes antioxydantes sont consommées et inactivées. De plus, la formation des radicaux libres stimule et active la défense antioxydante, ce qui peut expliquer l'augmentation des activités de la SOD et de la GLRED chez les enfants obèses. Il est bien connu que face au stress oxydant, la défense antioxydante se comportera de deux façons différentes. Dans un premier temps, l'organisme réagira lors d'un stress oxydant modéré en surexprimant les enzymes antioxydantes. Si le stress perdure et produit de façon massive des radicaux libres et espèces oxygénées toxiques, les enzymes antioxydantes seront détruites et leurs concentrations chuteront (Delattre et al., 2003). Les modifications de la balance oxydante / antioxydante sont donc bien apparentes chez les enfants obèses et peuvent être à l'origine de l'apparition de nombreuses pathologies à l'âge adulte.

Il est à rappeler que les modifications de la balance oxydante / antioxydante sont associées à des troubles du métabolisme lipidique chez ces enfants obèses. Les corrélations entre les différents paramètres montrent que l'IMC, l'activité physique, l'apport calorique, les lipides totaux ingérés et l'apport en vitamine C sont les prédictors des teneurs sériques en lipides (CT, TG, LDL-C) et du statut oxydant/antioxydant (HYD, MDA, ORAC, Vit C plasma) chez les enfants témoins. Chez les enfants obèses, les corrélations entre ces mêmes prédictors et ces mêmes variables dépendantes sont plus importantes et plus significatives. Ceci est en faveur de

l'interaction significative entre obésité, déséquilibre alimentaire, troubles du métabolisme lipidique et stress oxydatif.

La cinquième partie de notre travail aborde la prolifération lymphocytaire *in vitro* qui permet d'explorer les fonctions lymphocytaires et d'apprécier la réponse immunitaire, en particulier la capacité de développer une réponse T ou B spécifique à un agent mitogène. Les lymphocytes sont des leucocytes produits par les tissus lymphatiques et spécialisés dans la défense immunitaire de l'organisme. Il existe deux sortes de lymphocytes, les lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire (réponse des cellules aux antigènes) et les lymphocytes B producteurs d'anticorps, donc associés à l'immunité humorale (déclenchement des sécrétions des différentes cytokines). Les lymphocytes sont facilement isolés du sang et sont utilisés *in vitro* en culture. Nos résultats montrent que la prolifération basale des lymphocytes T et B des enfants obèses est significativement diminuée comparée à celle des témoins. En présence de l'agent mitogène (LPS et Con A) ou de l'insuline cette prolifération des lymphocytes des deux populations augmente de manière très significative, mais reste significativement diminuée chez les jeunes obèses. Ceci est indiqué par l'augmentation significative du nombre de cellules et par le dosage des protéines totales en présence des agents mitogènes. Ces résultats concordent avec ceux de plusieurs auteurs (Merzouk et al., 2008). L'activation des lymphocytes est un phénomène de base impliquée dans la plupart des événements immunologiques. Cette activation entraîne une cascade de signaux intracellulaires aboutissant à la prolifération. Elle est déclenchée par des transductions de signaux via la membrane cellulaire. Il s'agit d'un processus général dans lequel une molécule de ligand s'accroche à son site récepteur sur la surface cellulaire et déclenche une cascade d'événements biochimiques dans la membrane cellulaire. Ces événements initient une activation enzymatique, une augmentation du calcium intracellulaire, une activation de gènes, ce qui aboutit finalement à la synthèse d'ADN, d'ARN et de protéines, à la prolifération cellulaire et à un processus de multiplication clonale de lymphocytes-T et B. Ces phénomènes semblent être perturbés chez les enfants obèses. Une réduction du calcium sérique, comme celle observée chez ces enfants, peut perturber les concentrations calciques intracellulaires et altérer la prolifération lymphocytaire. Cette réduction de la prolifération des lymphocytes est associée à une diminution de la sécrétion des cytokines IL-2 et IL-6 par ces cellules chez les enfants obèses. L'interleukine-2 (IL-2) est un facteur important de maturation et de croissance des lymphocytes T. Elle active leur transformation en lymphocytes T cytotoxiques de type CD8⁺ qui sécrètent l'interféron γ , lequel stimule les macrophages pour libérer le TNF α et le TGF β (transforming growth factor β). L'interleukine-6 (IL-6), une autre cytokine, joue un rôle significatif dans la prolifération et la différenciation des cellules B. La quantification des IL-2 et des IL-6 indique que la stimulation de la prolifération des lymphocytes T et des

lymphocytes B, par leurs mitogènes respectifs, est associée à une production plus importante des IL-2 et des IL-6. Le premier événement est la liaison du récepteur de l'agent mitogène avec le domaine extracellulaire du récepteur du lymphocyte (TCR pour les lymphocytes T et BCR pour les lymphocytes B), s'accompagne des modifications des taux intralymphocytaires d'AMP cyclique, d'adényl cyclase, et de GMP cyclique, ce qui provoque une augmentation de l'influx calcique suivi d'une phosphorylation, induisant ainsi l'activation des gènes contrôlant la synthèse de l'IL-2 et la prolifération clonale des lymphocytes. Plusieurs auteurs notent une réduction de la sécrétion des interleukines par les lymphocytes des obèses (Rourke et al., 2006). Le nombre de récepteurs à IL-2 et IL-6 est un facteur déterminant de la prolifération des lymphocytes après l'activation antigénique. Ce nombre de récepteurs à la surface des lymphocytes peut être réduit chez les obèses, suite à l'insulinorésistance. De plus, l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire peut être à l'origine des perturbations de la prolifération des lymphocytes chez les enfants obèses.

En effet, les teneurs lymphocytaires en protéines carbonylées, en MDA et en hydroperoxydes sont plus élevées chez les enfants obèses comparés aux témoins. En faveur d'un stress oxydatif intracellulaire. L'augmentation des radicaux libres circulants altère les lymphocytes au niveau fonctionnel et au niveau structural. La peroxydation lipidique, représentée par les taux élevés en MDA et en hydroperoxydes au niveau des lymphocytes, peut se faire au niveau des phospholipides membranaires et altérer le fonctionnement cellulaire. L'oxydation des protéines, représentée par les taux élevés en protéines carbonylées au niveau des lymphocytes, peut dérégler les signaux cellulaires de prolifération ou de défense immunitaire. Un déficit majeur en micronutriments tels vitamines A, B6, B12, C et E peut altérer la fonction immunitaire et augmenter la sensibilité aux infections. Cela est lié à l'implication des micronutriments dans les réponses moléculaires et cellulaires du système immunitaire. La correction de ces déficits restaure la fonction immunitaire et améliore la résistance aux infections. Rappelons que les enfants obèses ont des apports alimentaires faibles en vitamine C et en calcium. De plus, l'augmentation de la consommation des minéraux tels que le sodium et potassium peut être à l'origine d'une perturbation des échanges ioniques au niveau des membranes des lymphocytes provoquant un dysfonctionnement cellulaire et altérant les fonctions immunitaires.

Les perturbations immunologiques observées chez les enfants obèses semblent être liées à l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire et à des anomalies des apports nutritionnels en vitamine C et en minéraux.

CONCLUSION

En raison de sa prévalence élevée, des risques qu'elle représente pour la santé à long terme, et par conséquent des coûts médicaux exorbitants qu'elle engendre, l'obésité pose aujourd'hui un véritable problème de santé publique. En effet, elle frappe sans distinction raciale, sexuelle ou d'âge et sont répertoriés à travers le monde 1 milliard d'adultes ainsi que 10% d'enfants avec soit une surcharge pondérale soit carrément une obésité.

Ce problème qui n'épargne aucun pays, ne doit pas être pris à la légère même si l'excédent de l'équation énergétique à l'origine du surpoids est toutefois difficile à quantifier par les outils existants car l'analyse des déterminants de la surcharge pondérale fait notamment intervenir des aspects génétiques, les déterminants précoces in utero et postnatals, le comportement alimentaire et l'activité physique relatives à chaque individu. C'est pourquoi il est utile d'identifier les comportements menant à ce déséquilibre, en particulier ceux qui sont modifiables et sur lesquels peuvent porter les actions de prévention. Cela inclut notamment les choix alimentaires, les comportements alimentaires, l'activité physique et la sédentarité. L'identification des groupes plus vulnérables, de par leur contexte socio-économique et culturel ou leur plus grande susceptibilité génétique ou familiale, permet en outre de mieux cibler les interventions.

Dans ce travail, il est clair que le statut économique et social joue un rôle dans l'apparition de l'obésité à un âge précoce, cet état des choses engendre déjà un cortège de pathologies non négligeables ne pouvant que s'aggraver avec l'âge et mener à une mort précoce certaine. En l'occurrence une perturbation du métabolisme des lipides et des protéines, aura tôt ou tard un retentissement sur le métabolisme des glucides, qui n'est pas marqué en préadolescence- et qui conduira inévitablement vers un diabète de type 2. Ce facteur de risque des maladies cardiovasculaires aggravera les dyslipidémies préexistantes notamment celles qui touchent les lipoprotéines et entrainera irrémédiablement une augmentation de la tension artérielle. Car on ne peut résumer l'obésité infantile à un risque ou à une prévalence. Il s'agit d'une maladie avec diverses modifications métaboliques survenant de manière précoce dans la vie de l'individu et qui sont un défi pour l'avenir. Le rôle du pédiatre est donc d'améliorer et de développer les outils thérapeutiques adaptés à la prise en charge du jeune obèse.

Une perturbation de la balance énergétique aura aussi pour conséquences une perturbation des hormones adipocytaires, et le fait que la majorité de leurs récepteurs se trouvent sur les cellules hypothalamiques, cela aura de graves conséquences et le tissu adipeux s'auto entretiendra et rendra cette perturbation chronique.

Le stress oxydatif prononcé trouvé chez les jeunes obèses perturbe déjà leur système immunitaire et les rendra plus vulnérables face aux infections et autres, et les analyses menées dans ce travail tendent à le prouver déjà. En effet, nos résultats prouvent l'existence d'un stress oxydatif prononcé avec une diminution des antioxydants- notamment la vitamine C- et une augmentation des pro oxydants. C'est pour cela que la prévalence galopante de l'obésité a de quoi alarmer vu les coûts qu'elle engendre à court, moyen et long terme.

Les processus immunologiques impliqués dans la défense collaborative des organismes sont affectés par le statut nutritionnel. D'où, une perturbation de la balance énergétique menant à une obésité perturbe les réponses immunitaires qu'elles soient humorales ou à médiation cellulaire. Donc, l'obésité touche le système immunitaire et le rend plus vulnérable face aux infections, et provoque une inflammation du tissu adipeux par l'accumulation des macrophages dans ce dernier. Le système immunitaire est altéré au cours de l'obésité, car il est modulé par cette dernière ainsi que par une perte de poids drastique.

Une prévention précoce et multifactorielle est donc nécessaire, afin de renverser les trajectoires orientant l'équation énergétique vers un excédent et d'éviter que les habitudes délétères ne s'installent sur le long cours. Il faut déjà parer au plus urgent en faisant prendre aux parents conscience des dangers encourus par leur progéniture. Et si eux-mêmes souffrent d'une surcharge pondérale, cela n'exclut pas une prévention à tout âge, puisqu'il semble y avoir un continuum de générations en générations, tant pour le surpoids que pour ses déterminants. Les campagnes visant à modifier les comportements devront tenir compte des dimensions sociales, économiques, culturelles et affectives de l'alimentation et de la dépense.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aaron DJ, Kriska AM, Dearwater SR, Cauley JA, Metz KF, LaPorte RE. (1995) Reproducibility and validity of an epidemiologic questionnaire to assess past year physical activity in adolescents. *Am J Epidemiol.* **142**: 191-201.
2. Aebi H (1974) Catalase. In *Methods of enzymatic analysis*. 2nd ed. Edited by H.U Bergmeyer. Verlag Chemie GmbH, Weinheim. **2**: 673-684.
3. Aggoun Y, Tounian P, Dabbas-Tyan M, Massih TA, Girardet JP, Ricour C, Sidi D, Bonnet D (2002) Arterial rigidity and endothelial dysfunction in obese children. *Arch Mal Coeur Vaiss.* **95**: 631-635.
4. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB (2009) Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* **20(5)**: 237-242.
5. Ailhaud G, Guesnet P, Cunnane SC (2008) An emerging risk factor for obesity: does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br J Nutr.* **100(3)**: 461-470.
6. American Diabetes Association Consensus Conference (2000) Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics.* **105**: 671-680.
7. Anonym (no authors listed) (2009) The role of thyroid hypofunction in development of metabolic syndrome. *Ter Arkh.* **81(4)**: 69-73.
8. Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME (2009) Brown adipose tissue and seasonal variation in people. *Diabetes.* **58(11)**: 2583-2587.
9. Babio N, Canals J, Pietrobelli A, Pérez S, Arija V (2009) A two-phase population study: relationships between overweight, body composition and risk of eating disorders. *Nutr Hosp.* **24(4)**:485-91.
10. Bach JF, Chatenoud L (2002) Immunologie. *Medicine-Sciences. ed. Flammarion.* **(1)**: 1-7.
11. Bandini LG, VU D, Must A, Cyr H, Goldberg A, Dietz WH (1999) Comparison of high-calorie, low-nutrient-dense food consumption among obese and non-obese adolescents. *Obes Res* **7**: 438-443.
12. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE (1999) Dominant negative mutations in human PPAR gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* **402**: 880-883.
13. Basdevant A, Ciangura C (2007) Leptin: from gene to energy balance *Bull Acad Natl Med.* **191(4-5)**: 887-94.
14. Basdevant A (2004) Origine des obésités. Médecine de l'obésité. *Médecine Sciences Flammarion* édition; Chap 5. P 33 - 42.
15. Basdevant A, Ricquier D (2003) Pour une approche scientifique de l'obésité. *Elsevier, Institut Pasteur (Annales de l'institut pasteur actualités.)* p 175.

16. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, van Vliet-Ostaptchouk JV, Wijmenga C, van der Schouw YT (2009) Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr.* 90(4): 951-959.
17. Bayley TM, Alasmi M, Thorkelson I, Jones PJH, Corcoran J, Krug-Wispé S (2002) Longer term effects of early dietary cholesterol level on synthesis and circulating cholesterol concentrations in human infants. *Metabolism.* 51: 25-33.
18. Bellisle F (1999) Le comportement alimentaire humain. Approche scientifique. *Institut Danone, Bruxelles*, 12-20.
19. Bellisle F, Louis-Sylvestre J, Linet N, Rocaboy B, Dalle B (1990) Anxiety and food intake in men. *Psychosom Med.* 52: 452-457.
20. Ben Slama F, Achour A, Belhadj O, Hsairi M, Oueslati M, Achour N (2002) Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia). *Tunis Med.* 80(9): 542-547.
21. Bergmann KE, Bergmann RL, Von Kries R, Bohm O, Richter R (2003) Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breastfeeding. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 27: 162-172.
22. Bhave S, Bavdekar A, Otiv M (2004) IAP national task force for childhood, prevention of adult diseases, childhood obesity. *Indian paediatrics.* 41(6): 559-575.
23. Birch LL (1998a) Development of food acceptance patterns in the first years of life. *Proc Nutr Soc.* 57: 617-624
24. Birch LL (1998b) Psychological influences on the childhood diet. *J Nutr* 128: 407S-410.
25. Birch LL (1992) Children's preferences for high-fat foods. *Nutr Rev.* 50: 249-255.
26. Björntorp P (1991) Metabolic implication of body fat distribution. *Diabetes.* 14: 1132-1143.
27. Bligh EG, Dyer WJ (1959) A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Physiol Pharmacol.* 37: 911-917.
28. Bolzan A, Guimarey L, Frisancho AR (1999) Study of growth in rural school children from Buenos Aires, Argentina using upper arm muscle area by height and other anthropometric dimensions of body composition. *Ann Hum Biol.* 26(2): 185-193.
29. Bouanane S, Benkalfat NB, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Mokhtari NS, Merzouk SA, Gresti J, Tessier C, Narce M (2009) Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clin Sci (Lond).* 116(8):669-680.
30. Bouchard C (2008) The magnitude of the energy imbalance in obesity is generally underestimated. *Int J Obes (Lond)* 32: 879-880.

31. Bournot MC., Tallec A., David S (2009) Surpoids, alimentation, activité physique et sédentarité. la santé des jeunes en Pays de la loire - *Ors Pays de la loire*. P195-230.
32. Brawer R, Brisbon N, Plumb J. (2009) Obesity and cancer. *Prim Care*.36(3):509-31.
33. Bréchat PH, Aeberhard P, Lonsdorfer J, Demeulemeester R, Coquelet F, Delerue G (2002) Activités physiques et sportives et santé publique. *ADSP. Actualité et Dossier en Santé Publique, HCSP*, pp. 6-13.
34. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL (1994) Human HDL cholesterol levels are determined by apoAI fractional catabolic rate, which correlated inversely with estimates of HDL particle size. Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglycerides and insulin levels, and body fat distribution. *Arterioscler Thromb*. 14: 707-720.
35. Brodersen NH, Steptoe A, Boniface DR, Wardle J (2007) Trends in physical activity and sedentary behaviour in adolescence: ethnic and socioeconomic differences. *Br J Sports Med*. 41, 140-144.
36. Brown CM, Dulloo AG, Montani J-P (2008) Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes (Lond)*. 32, S28-S34.
37. Budge H, Sebert S, Sharkey D, Symonds ME (2009) Session on 'Obesity'. Adipose tissue development, nutrition in early life and its impact on later obesity. *Proc Nutr Soc*. 68(3): 321-326.
38. Bukara-Radujković G, Zdravković D (2009) Physical activity as an important determinant in developing childhood obesity. *Med Pregl*. 62(3-4):107-113.
39. Burke V (2006) Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Obesity*. 33 (9): 831-837.
40. Burrows R, Gattas V, Leiva L, Barrera G, Burgueno M (2001) Biological, familial and metabolic characteristics of infantile and juvenile obesity. *Rev. Med. Chil*. 129(10): 1155-1162.
41. Burstein M, Fine A, Atger V (1970) Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem* 71: 741:746.
42. Bustos P, Saez K, Gleisner A, Ulloa N, Calvo C, Asenjo S (2009) Metabolic syndrome in obese adolescents. *Pediatr Diabetes*. PMID: 19476568.
43. Callahan ST, Mansfield MJ (2000) Type 2 diabetes mellitus in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 12: 310-315.
44. Caffete R, Gil-Campos M, Aguilera CM, Gil A (2007) Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr*. 46(4): 181-187.
45. Cao G, Alessio HM, Cutler RG (1993) Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free radic Biol Med*. 14: 303-311.

46. Capkova M, Houstek J, Hansikova H, Hainer V, Kunesova M, Zeman J (2002) Activities of cytochrome c oxidase and citrate synthase in lymphocytes of obese and normal-weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26(8): 1110-1117.
47. Centers for disease control and prevention (CDC) (2009) Obesity prevalence among low income, preschool aged children. United States 1998-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 58 (28): 769-773.
48. Charles MA (2003) Epidémiologie de l'obésité. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* vol 38 : 201-204
49. Cinti S (2009) Reversible physiological transdifferentiation in the adipose organ. *Proc Nutr Soc.* 7(3): 311-316.
50. Clement K, Vaisse C, Lahlou N (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 392: 398-401.
51. Cliff DP, Okely AD, Morgan PJ, Jones RA, Steele JR.(2009) The impact of child and adolescent obesity treatment interventions on physical activity: a systematic review. *Obes Rev.* PMID: 19656311.
52. Codoñer-Franch P, Pons-Morales S, Boix-García L, Valls-Bellés V (2009) Oxidant/antioxidant status in obese children compared to pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* PMID: 19671090.
53. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity. *Worldwide. International survey. BMJ.* 320: 1240-1243.
54. Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Villa Romero AR, Vergara Castañeda A, Asensio Lafuente E (2009) Waist circumference and fat intake are associated with high blood pressure in Mexican children aged 8 to 10 years. *J Am Diet Assoc.* 109(6): 996-1003.
55. Conrad M., Hubold C., Fischer B., Peters A (2009) Modeling the hypothalamus-pituitary-adrenal system: Homeostasis by interacting positive and negative feedback. *J Bio Phys.* 35(2): 149-62.
56. Consitt LA, Bell JA, Houmard JA (2009) Intramuscular lipid metabolism, insulin action, and obesity. *IUBMB Life.* 61(1): 47-55.
57. Cortese S, Cuzzolaro M, Maffei C, Piccolo F, Ferrucci G, Tato L, Pajno-Ferrara F, Dalla Bernardina B (2005) Depressive symptoms and low self-esteem in obese children and adolescents *Minerva Pediatr.* 57(2): 65-71.
58. Costentin J (2003) Eléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire. *Bull Acad Natio Medecine.* n°7, p 244.

59. Cottam DR, Shaefer PA, Shaftan GW, Angus LD (2003) Dysfunctional immune-privilege in morbid obesity: implications and effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* **13(1)**: 49-57.
60. CourderoT-MasuyeR C, LaheT JJ, VergeS B, BruN JM, RochettE L (2000) Ascorbyl free radical release in diabetic patients. *Cell Mol Biol.* **46**: 1397-1401.
61. Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D (2009) The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* **31(1)**: 28-35.
62. Crespo MA, González Matías LC, Lozano MG, Paz SF, Pérez MR, Gago EV, Ferrer FM (2009) Gastrointestinal hormones in food intake control. *Endocrinol Nutr.* **56(6)**: 317-30.
63. Crujeiras AB, Parra MD, Rodriguez MC, Martinez de Morentin BE, Martinez JA (2006) Arole for fruit content in energy- restricted diets in improving antioxydant status in obese women during weight loss. *Nutrition.* **22(6)**: 593-599.
64. Cutting TM, Fisher JO, Grimm-Thomas K, Birch LL (1999) Like mother, like daughter: familial patterns of overweight are mediated by mothers' dietary disinhibition. *Am J Clin Nutr.* **69**: 608-613.
65. Darmon N, Drewnowski A (2008) Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr.* **87**, 1107-1117.
66. Das UN (2007) A defect in the activity of Delta6 and Delta5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of atherosclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* **76(5)**: 251-268.
67. Das UN (2006) Essential Fatty acids - a review. *Curr Pharm Biotechnol.* **7(6)**:467-82.
68. Das UN (2001) Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* **17(11-12)**: 953-966.
69. Dattilo AM and Kris-Etherton PM (1992) Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* **56**: 320-328
70. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, Hinders S (2000) Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 4635-4638.
71. Davey Smith G, Steer C, Leary S, Ness A (2007) Is there an intrauterine influence on obesity? Evidence from parent child associations in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Arch Dis Child.* **92(10)**: 876-880.
72. Davison KK, Birch LL. (2001) Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research. *Obes. Rev.* **2**: 159-171.
73. Day J, Ternouth A, Collier DA (2009) Eating disorders and obesity: two sides of the same coin? *Epidemiol Psichiatr Soc.* **18(2)**: 96-100.

74. Deckelbaum RJ, Williams CL (2001) Childhood obesity: the health issue. *Obes Res.* 9 Suppl 4: 239S-243S.
75. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M (1998) A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet.* 20: 284-287.
76. Deheeger M, Akrouit M, Bellisle F, Rossignol C, Rolland-Cachera MF (1996) Individual patterns of food intake development in children : a 10 months to 8 years of age follow-up study of nutrition and growth. *Physiol Behav.* 59: 403-407.
77. Deheeger M, Rolland-Cachera MF, Fontvieille AM (1997) Physical activity and body composition in 10 year old French children: linkages with nutritional intake? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 21: 372-379.
78. Dellatre J, Therond P, Bonnefont-Rousselot D (2005) Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. Radicaux libres et stress oxydant. *Aspects biologiques et pathologiques.* 281-309.
79. Del Río-Navarro BE, Velázquez-Monroy O, Sánchez-Castillo CP (2004) The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Res.* 12: 215-223.
80. Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B (2006) Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev.* 82(8): 567-574.
81. De Onis M, Blössner M (2000) Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr.* 72: 1032-1039.
82. De souza VSL, Valeria VG, Ramalho RA (2007) Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. *Nutrition.* 23(5): 392-397
83. Desvergne B., Feige JN., Casals-casas C (2009) PPAR mediated activity of phtalats: a link to the obesity epidemic? *Mol cell Endocrinol.* 304 (1-2): 43-48.
84. Diamon F, Dharamraj C, Luther S, Eichler D (2008) The leptin/adiponectin ratio in mid-infancy correlates with weight gain in healthy term infants, but is unrelated to serum insulin concentrations, body mass index, or skin fold thickness. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 21(12): 1133-1138.
85. Dixit VD. (2008) Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. *J Leukoc Biol.* 84(4):882-892.
86. Dixon LB, Pellizzon MA, Jawad AF, Tershakovec AM. (2005) Calcium and Dairy Intake and Measures of Obesity in Hyper- and Normocholesterolemic Children. *Obes Res* 13:1727-1738.

87. Duan SZ., Usher MG., Mortensen RM (2009) PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. *Curr Opin. Nephrol. Hypertens.* **18(2)**: 128-33.
88. Dubern B, Clement K, Pelloux V, Froguel P, Girardet JP, Guy-Grand B, Tounian P (2001) Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr* **139(2)**: 204-209.
89. Dullaart RPF, Sluiter WJ, Dikkeschei LD, Hoogenberg K, Van Tol A (1994) Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities: a possible link between insulin resistance and high density lipoprotein metabolism. *Eur J Clin Invest.* **24**: 188- 194.
90. Dutton S, Trayhurn P (2008) Regulation of angiopoietin-like protein 4/fasting-induced adipose factor (Angptl4/FIAF) expression in mouse white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Br J Nutr.* **100(1)**: 18-26.
91. El Hafidi N, Gaouzi A, Benhamou B (2004) L'obésité au Maroc. *Santé Maghreb.* Mai; P1.
92. Elstner EF, Youngman RJ, Obwald W (1983) Superoxide dismutase. In methods of enzymatic analysis. 3 rd ed. Vol. 3. Edited by H. B Bergmeyer. pp. 293-302.
93. Esterbauer, H (1995) The chemistry of oxidation of lipoproteins. in: Rice-Evans C, Bruckdorfer KR (eds) Oxidative stress. *Lipoproteins and cardiovascular dysfunction.* 55-79.
94. Esterbauer H, Schau R, Zolloner H (1991) Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonelal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Rad Biol Med.* **11**: 81-128.
95. Fair AM, Montgomery K. (2009) Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol.* **472**: 57-68.
96. Fam BC, Morris MJ, Hansen MJ, Kebede M, Andrikopoulos S, Proietto J, Thorburn AW (2007) Modulation of central leptin sensitivity and energy balance in a rat model of diet-induced obesity. *Diabetes Obes Metab.*(6): 840-52.
97. Fan W, Boston B, Kesterson R (1997) Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature.* **385**: 165-168.
98. Favier A (2003) Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique.* P 108-115.
99. Feinberg M (2001) REGAL MICRO pour Windows, Répertoire général des aliments. INRA-Editions. Tec & Doc.
100. Fisher JO, Birch LL (1999) Restricting access to foods and children's eating. *Appetite.* **32**: 405-419.

101. Flegal KM, Ogden CL, Wei R, Kuczmarski RL, Johnson CL (2001) 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**: 1086-1093.
102. Friedman JM, Halaas JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* **395**: 763-770.
103. Frühbeck G, Becerril S, Sáinz N, Garrastachu P, García-Velloso MJ (2009) BAT: a new target for human obesity? *Trends Pharmacol Sci.* **30(8)**: 387-396.
104. Galan P et Herberg S (1994). Methodes de mesures de la consommation alimentaire et techniques des enquetes alimentaires. *Cah Nut Diet.* **6**: 380-384.
105. Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Díaz EO (2008) Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr.* **100(3)**: 471-479.
106. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR (2009) Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* PMID: 19723556.
107. Gardner DS, Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. (2009) Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36). *Pediatrics.* **123(1)**: e67-73.
108. Gheselli L, Serafani M, Natella F, Scaceni C (2000) Total antioxydant capacity as a tool to assess redox status. Circul view and experimental data. *Free Rad Biol Med.* **29**: 1106-1114.
109. Ghisolfi J, Farriaud JP, Navaro J, Putet G, Rey J (1992) Apports nutritionnels recommandés chez l'enfant. *Edition Tec & Doc. Lavoisier ?* p 111-120.
110. Giapros V, Evagelidou E, Challa A, Kiortsis D, Drougia A, Andronikou S.(2007) Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight. *Clin Endocrinol (Oxf).* **66(3)**:353-359.
111. Gil-Campos M, Aguilera CM, Ramirez-Tortosa MC, Cañete R, Gil A (2009) Fasting and postprandial relationships among plasma leptin, ghrelin, and insulin in prepubertal obese children. *Clin Nutr.* PMID: 19619916.
112. Glomset JA, Wright JL (1964) Some properties of cholesterol esterifying enzyme in human plasma. *Biochim Biophys Acta.* **89**: 266-271.
113. Golay A, Bobbioni E (1997) The role of dietary fat in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* **21** (suppl.3): S2-S11.
114. Goldberg DM, Spooner RJ (1992) Glutathione reductase. In *Methods of enzymatic analysis.* 3 rd ed. Vol. 3. Edited by H. B Bergmeyer. pp. 258-265.
115. Gordon-Larsen P, McMurray RG, Popkin BM (2000) Determinants of adolescent physical activity and inactivity patterns. *Pediatrics.* **105**, E83.

116. Guardamagna O, Baracco V, Abello F, Bona G (2009) Identification and management of dyslipidemic children. *Minerva Pediatr.* **61(4)**: 391-398.
117. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech M (2008) Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **9(5)**: 367-377.
118. Guillaume M, Lapidus L, Bjorntorp P, Lambert A (1997) Physical activity, obesity, and cardiovascular risk factors in children. The Belgian Luxembourg Child Study II. *Obes Res.* **5**: 549-556.
119. Günther AL, Remer T, Kroke A, Buyken AE (2007) Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? *Am J Clin Nutr.* **86(6)**: 1765-1772.
120. Guy-Grand B, Le Barzic M (2000) Les trois fonctions du comportement alimentaire (nutritionnelle, symbolique et sociale). *Rev Prat.* **50**: 480-483.
121. Holvoet P (2008) Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg.* **70(3)**: 193-219.
122. Hanley DA, Josse RG (1996) Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the scientific advisory board of the osteoporosis society of Canada. *CMAJ.* **155**: 921-923.
123. Harnack L, Lytle L, Himes JH, Story M, Taylor G, Bishop D (2009) Low awareness of overweight status among parents of preschool-aged children, Minnesota, 2004-2005. *Prev Chronic Dis.* **6(2)**: A47.
124. Harris G (2008) Development of taste and food preferences in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **11(3)**: 315-319.
125. Havel DJ, Eder HA, Bragdon JH (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest.* **34**: 1345-1353.
126. Hediger M, Overpeck MD, Kuczumarski RJ, Ruan J (2001) Association between Infant Breastfeeding and Overweight in Young Children. *JAMA.* **285**: 2453-2460.
127. Hedley AA, Ogden, CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM (2004) Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* **291**: 2847-2850.
128. HigdonJV et Frei B (2003) Obesity and oxidative stress: a direct link to cardiovascular disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* **23**: 365-367.
129. Hill AJ, Draper E, Stack J (1994) A weight on children's minds: body shape dissatisfactions at 9-years old. *Int J Obes Relat Metab Disord.* **18**: 383-389.

130. Hill C, Saxton J, Webber L, Blundell J, Wardle J (2009) The relative reinforcing value of food predicts weight gain in a longitudinal study of 7-10-y-old children. *Am J Clin Nutr.* **90(2)**: 276-281.
131. Hiroshi I, Yutaka M, Wong K, Hideo M, Take M, Tetsuo S, Yoshio H (1981) Neutrophilic polymorphonuclear leucocytes in obese children. *Pathology International.* **31**: 167-177.
132. Hofbauer KG (2002) Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* **26 Suppl 2**: S18-27.
133. Hotamisligil GS, Spiegelman BM (1994) Tumor necrosis factor alpha. A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* **43**: 1271-1278.
134. Hu P, Qin YH, Jing CX, Lu L, Hu B, Du PF. (2009) Effect of apolipoprotein B polymorphism on body mass index, serum protein and lipid profiles in children of Guangxi, China. *Ann Hum Biol.* **36(4)**: 411-420.
135. Iñiguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, Mericq V (2004) Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* **89(11)**: 5500-5503.
136. INSERM (2000) Obésité. Dépistage et prévention chez l'enfant. Expertise collective Inserm. *Les éditions Inserm*, Paris : 325 p.
137. Jaeschke H, (1995) Mechanism of oxidant stress induced acute tissue injury *Proc Soc Exp Biol Med.* **(2)**: 104-111.
138. Jahnke DL, Warschburger PA (2008) Familial transmission of eating behaviors in preschool-aged children. *Obesity (Silver Spring).* **16(8)**: 1821-1825.
139. Jéquier E. (2009) Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* **967**: 379-388.
140. Johannsson E (2006) Tracking of overweight from early childhood to adolescence in cohorts born 1988 and 1994: overweight in a high birth weight population. *International Journal of Obesity.* **30**: 1265 - 1271.
141. Johnson SL, Birch LL (1994) Parents' and children's adiposity and eating style. *Pediatrics* **94**: 653-661.
142. Johnson L, Mander AP, Jones LR, Emmett PM, Jebb SA (2008) A prospective analysis of dietary energy density at age 5 and 7 years and fatness at 9 years among UK children. *Int J Obes (Lond).* **32**: 586-593.
143. Kain J, Uauy R, Leyton B, Cerda R, Olivares S, Vio F (2008) Effectiveness of a dietary and physical activity intervention to prevent obesity in school age children. *Rev Med Chil.* **136(1)**: 22-30.

144. Karpe F, Ehrenborg EE (2009) PPARdelta in humans: genetic and pharmacological evidence for a significant metabolic function. *Curr Opin Lipidol.* **20(4)**: 333-336.
145. Katzmarzyk PT, Janssen I (2004). The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Can J Appl Physiol.* **29 (1)**: 90-115.
146. Kawada T., Goto T., Hirai S., Kang MS., Ueruma T., Yu R., Takahashi N (2008) Dietary regulation of nuclear receptors in obesity related metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* **17 suppl 1**: 126-130.
147. Kelishadi R, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K (2007) Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers. *Clin Chem.* **53(3)**: 456-464.
148. Kermali Z (2003) L'obésité au Maghreb. *Santé Maghreb.* Décembre P1 .
149. Kemper HCG (2000) Skeletal development during childhood and adolescence and the effects of physical activity. *Pediatr Exerc Sci.* **12**: 198-216.
150. Kern PA, Ong JM, Saffari B, Carty J (1990) The effects of weight loss on the activity and expression of adipose-tissue lipoprotein lipase in very obese humans. *N Engl J Med* **322**: 1053-1059.
151. Kersten S, Mandard S, Tan NS (2000) Characterization of the fasting induced adipose factor FIAF, a novel PPAR target gene. *J Biol Chem.* **45**: 567-578.
152. Khan NA, Hichami A (1999) Ionotrophic 5-hydroxytryptaminetype 3 receptor activates the protein kinase C-dependent phospholipase D pathway in human T-cells. *Biochem J.* **344 Pt 1**: 199-204.
153. Khan NA, Yessoufou A, Kim M, Hichami A (2006) N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia. *J Autoimmun.* **26(4)**: 268-277.
154. Khlat M, Jusot F, Ville I (2009) Social origins, early hardship and obesity: a strong association in women, but not in men? *Soc Sci Med.* **68(9)**:1692-1699.
155. Kim J, Kim HG, Kim H (2000) Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen / angiopoietin -related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *Biochem J.* **346Pt 3**: 603-610.
156. Knipping G (1986) Isolation and properties of porcine lecithine:cholesterol acyltransferase. *Eur J Biochem.* **154**: 289-294.
157. Koletzko B, von Kries R, Monasterolo RC, Subias JE, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, Anton B, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Cachera MF, Grote V (2009) Infant feeding and later obesity risk. *Adv Exp Med Biol.* **646**: 15-29.

158. Kraegen EW, Cooney GJ (2008) Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.* **19(3)**: 235-241.
159. Kral TV (2006) Effects on hunger and satiety, perceived portion size and pleasantness of taste of varying the portion size of foods: a brief review of selected studies. *Appetite.* **46**: 103-105.
160. Krippeit-Drews P, Lang F, Haussinger D, Grews G (1994) H₂O₂ induced hyperpolarization of pancreatic β -cells. *Pflugers Arch.* **426**: 552-554.
161. Kubota N, Terauchi Y, Miki H (1999) PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell.* **4**: 597-609.
162. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM (2000) CDC growth charts: United States. *Adv Data.* **314**: 1-27.
163. Kwiterovich PO (2009) Primary and secondary disorders of lipid metabolism in pediatrics. *Pediatr Endocrinol Rev.* **5 Suppl 2**: 727-738.
164. Lafontan M, Berlan M (1993) Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat-cell function. *J Lipid Res.* **34**: 1047-1091.
165. Lago F, Gómez R, Gómez-Reino JJ, Dieguez C, Gualillo O (2009) Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem Sci.* **34(10)**: 500-510.
166. Lanigan J, Singhal A (2009) Early nutrition and long-term health: a practical approach. *Proc Nutr Soc.* **68(4)**: 422-429.
167. Laure P (2007) Activités physiques et santé. *Ed. Ellipses.* p 319.
168. Lawrence RA, Burk RF (1976) Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun.* **71(4)**: 952-958.
169. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC (1998) Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet.* **351**: 853-856.
170. Lecerf JM (2005) L'obésité de l'enfant : de la prévention à la prise en charge. *Nutrition* **3(16)** : 159-161.
171. Ledikwe JH, Blanck HM, Kettel Khan L, Serdula MK, Seymour JD, Tohill BC, Rolls BJ (2006) Dietary energy density is associated with energy intake and weight status in US adults. *Am J Clin Nut.* **83**: 1362-1368.
172. Lee YS (2009) Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore.* **38(1)**: 75-77.
173. Lefterova MI, Lazar MA (2009) New developments in adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* **20(3)**: 107-114.
174. Le Stunff C, Bougneres PF (1994) Time course of increased lipid and decreased glucose oxydation during early phase of childhood obesity. *Diabetes.* **43**: 696-702.

175. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shantiel S, Stadtman ER (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* **186**: 464-478.
176. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD (1999) Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science.* **283**: 212-214.
177. Levy E (1995) The economic costs of obesity: the French situation. *International Journal of Obesity.* **19**: 788-792.
178. Li R, Jewell S, Grummer-Strawn L (2003) Maternal obesity and breast-feeding practices. *Am J Clin Nutr.* **77**(4): 931-936.
179. Li C, Kaur H, Choi WS, Huang TT, Lee RE, Ahluwalia JS (2005) Additive interactions of maternal prepregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. *Obes Res.* **13**: 362-371.
180. Libuda L, Kersting M (2009) Soft drinks and body weight development in childhood: is there a relationship? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **12**(6): 596-600.
181. Lieb DC, Snow RE, DeBoer MD (2009) Socioeconomic factors in the development of childhood obesity and diabetes. *Clin Sports Med.* **28**(3): 349-378.
182. Livingstone MB et Robson PJ (2000) Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc.* **59**: 279-293.
183. Lioret S, Touvier M, Lafay L, Volatier JL, Maire B (2008) Dietary and Physical Activity Patterns in French Children Are Related to Overweight and Socioeconomic Status. *J Nutr.* **138**: 101-107.
184. Lobstein T, Frelut ML (2003) Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* **4**: 195-200.
185. Lowell BB, Spiegelman BM (2000) Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature.* **404**: 652-660.
186. Lowell BB, Flier JS (1997) Brown adipose tissue, beta 3-adrenergic receptors and obesity. *Ann Rev Med.* **48**: 307-316.
187. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall R I (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* **193**: 265-275.
188. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL (2001) Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet.* **357**:505-508.
189. Luck FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ (2000) Non alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diab Metab* **26**: 98-106.

190. Maechler P, Jornot L, Wollheim CB (1999) Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.* **274**: 27905-27913.
191. Makara-Studzinska M, Zaborska A (2009) Obesity and body image. *Psychiatr Pol.* **43(1)**:109-114.
192. Mann HB, Whitney DR (1947) after Wilcoxon F. (1945) rank sum test, or non parametric test for assessing whether two independent samples of observations come from the same distribution. It is one of the best-known non-parametric significance tests. MWW is virtually identical to performing an ordinary parametric two-sample *t* test on the data after ranking over the combined samples.
193. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW (2009) Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics.* **123(2)**: 682-689.
194. Martí A, Marcos A, Martínez JA (2001) Obesity and immune function relationships. *Obes Rev.* **2(2)**: 131-140.
195. Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Méndez J, Ruelas-Orozco G (2006) Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants. *Arch Med Res.* **37(4)**: 490-494.
196. Maximova K, McGrath JJ, Barnett T, O'Loughlin J, Paradis G, Lambert M (2008) Do you see what I see? Weight status misperception and exposure to obesity among children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* **32(6)**: 1008-1015.
197. Mayer D, Bouatia NN, Tounian A, Samson C, Lecoœur C, Vatin V, Washter C, Patsh W, Pattou F, Charles MA, Tounian P, Clement K, Jouret B, Weill J, Boutin P, Dina C, Froguel P (2005) Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet.* **37**: 863-868.
198. Mayne, ST (2003) Antioxidant nutrients and chronic disease: Use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr.* **133**: 933-940.
199. Mc Carty MF (1999) IL-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity. *Medical Hypotheses.* **52**: 465-477.
200. McConahy KL, Smiciklas-Wright H, Mitchell DC, Picciano MF (2004) Portion size of common foods predicts energy intake among preschool-aged children. *J Am Diet Assoc.* **104**: 975-979.
201. McLaren L. Socioeconomic Status and Obesity (2007). *Epidemiol Rev* **29**: 29-48.

202. McMillen IC, Rattanatrav L, Duffield JA, Morrison JL, Maclaughlin SM, Gentili S, Muhlhausler BS (2009) The early origins of later obesity: pathways and mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* **646**: 71-81.
203. McPherson RS, Hoelscher DM, Alexander M, Scanlon KS, Serdula MK (2000) Dietary assessment methods among school-aged children: validity and reliability. *Preventive Medicine* **31**: S11-S33.
204. Mela D, Ritson C, Kuznesof S (1999) Aetiology of obesity X: Food choice, food policy and eating patterns. In: Obesity. The report of the British Nutrition Foundation Task Force. *British Nutrition Foundation, ed, Blackwell Science, Oxford.* 101-115.
205. Melnik BC (2009) Milk--the promoter of chronic Western diseases. *Med Hypotheses.* **72(6)**: 631-639.
206. Merten MJ, Williams AL, Shriver LH (2009) Breakfast consumption in adolescence and young adulthood: parental presence, community context, and obesity. *J Am Diet Assoc.* **109(8)**: 1384-91.
207. Merzouk SA, Saker M, Briksi Reguig K, Soulimane N, Merzouk H, Guermouche B, Yahia Berrouguet A, Hichami A, Narce M, Khan NA (2008) N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Modulate In-Vitro T Cell Function in Type I Diabetic Patients. *Lipids.* 11745-008-3176-3.
208. Micallef M, Munro I, Phang M, Garg M (2009) Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids are negatively associated with obesity. *Br J Nutr.* **102(9)**: 1370-1374.
209. Michalik L, Desvergne B, Wahli W (2000) Les bases moléculaires de l'obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques. *m/s.* **16**: 1030-1039.
210. Mitchell GA (2009) Genetics, physiology and perinatal influences in childhood obesity: view from the Chair. *Int J Obes (Lond).* **33 Suppl 1**: S41-47.
211. Mito N, Hosoda T, Kato C, Sato K (2000) Change of cytokine balance in diet-induced obese mice. *Metabolism.* **49(10)**: 1295-1300.
212. Monhau C, Bkanchh Barbat E, Echange J (2002) La consommation alimentaire depuis 40 ans, *INSEE.* 846 pages.
213. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* **387**: 903-908.
214. Montgomery C, Reilly JJ, Jackson DM, Kelly LA, Slater C, Paton JY, Grant S (2005) Validation of energy intake by 24-hour multiple pass recall: comparison with total energy expenditure in children aged 5-7 years. *British Journal of Nutrition.* **93**: 671-676.
215. Moreira AS, Teixeira Teixeira M, Silveira Osso FD, Pereira RO, de Oliveira Silva-Junior G, Garcia de Souza EP, Mandarim de Lacerda CA, Moura AS (2009) Left ventricular

- hypertrophy induced by overnutrition early in life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. PMID: 19359151.
216. Morel Y, Barouki R (1999) Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* **34**: 481-496.
217. Morris DL, Rui L (2009) Recent Advances in Understanding Leptin Signaling and Leptin Resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. doi:10.1152/ajpendo.00274.2009.
218. Morrison CD (2008) Leptin resistance and the response to positive energy balance. *Physiol Behav*. **94(5)**:660-663.
219. Morrow JD (2003) Is stress Oxydant a connexion between obesity and atherosclerosis? *Atherosclerosis Thromb Vasc Biol*. **23**: 368-371.
220. Mosman TR, Sad S (1996) The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. **17**: 138-146.
221. Mosmann T (1983) Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application and proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Mehtods*. **65 (1-2)**: 55-63.
222. Mosteller RD (1987) Body surface area (BSA) calculation formula for children. Encyclopedie atypique incomplete.
223. Mostyn A, Symonds ME (2009) Early programming of adipose tissue function: a large-animal perspective. *Proc Nutr Soc*. **68(4)**: 393-400.
224. Moulin CM, Marguti I, Peron JP, Rizzo LV, Halpern A (2009) Impact of adiposity on immunological parameters. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. **53(2)**: 183-189.
225. Moulin P (2001) hyperlipoprotéinémies. *Endoc Metab Nutrit*. **51**: 1379-1387.
226. Moulin P, Berthezène F (1996) Dyslipoprotéinémie et insulino-résistance lors de l'obésité. *Médecine et Nutrition, Cah Nutr Diét*. **31**: 109-118.
227. Moussavi N, Gavino V, Receveur O (2008) Could the quality of dietary fat, and not just its quantity, be related to risk of obesity? *Obesity (Silver Spring)*. **16(1)**: 7-15.
228. Mueller BR, Bale TL (2006) Impact of prenatal stress on long term body weight is dependent on timing and maternal sensitivity. *Physiol Behav*. **88(4-5)**: 605-614.
229. Murasko JE (2009) Socioeconomic status, height, and obesity in children. *EconHum Biol Hum Biol*. **7(3)**: 376-386.
230. NAS (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. *Food and Nutrition Board*. p530.
231. Neutzling NB, Taddei JA, Rodrigues EM, Sigulem DM (2000) Overweight and obesity in Brazilian adolescents. *Int J Obes Rel Metab Dis*. **24**:869-874.

232. Newby PK (2007) Are dietary intakes and eating behaviors related to childhood obesity? A comprehensive review of the evidence. *J Law Med Ethics* 35: 35-60.
233. Newnham JP, Pennell CE, Lye SJ, Rampono J, Challis JR (2009) Early life origins of obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 36(2): 227-44, xii.
234. Nicklaus S (2009) Development of food variety in children. *Appetite.* 52(1): 253-255.
235. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S (1995) Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes.* 44: 1054-1058.
236. Nuoffer JM (2005) Atherosclerose et hyperlipidemies primaires- un problem de pediatrie? 16(6).
237. O'Donnell CP, Holguin F, Dixon AE (2009) Pulmonary Physiology And Pathophysiology In Obesity. *J Appl Physiol.* 198(2): 22-28.
238. Oken E (2009) Maternal and child obesity: the causal link. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 36(2): 361-377, ix-x.
239. Olivares C S, Bustos Z N, Lera M L, Zelada ME (2007) Nutritional status, food consumption and physical activity in female school children of different socioeconomic levels from Santiago, Chile. *Rev Med Chil.* 135(1): 71-78.
240. Ong KK, Dunger DB (2004) Birth weight, infant growth and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology.* 151(Suppl 3): U131-U139.
241. Oppert J-M (2004) Evaluation de la dépense énergétique et de l'activité physique. In *Médecine de l'obésité*, [A Basdevant and B Guy-Grand, editors]. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion. pp. 100-106.
242. Oulamara H., Agli AN., Relut ML (2006) Alimentation, activité physique et surpoids chez des enfants de l'Est algérien. *Cal. Nut Diet* 41,1.
243. Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R (2008) Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol (Rome).* 9(4 Suppl 1): 83S-93S.
244. Paglia DE, Valentine WN (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 70: 158-169.
245. Pate RP, Long BJ, Heath G (1994) Descriptive epidemiology of physical activity in adolescents. *Paediatr Exerc Sci.* 6: 434-437.
246. Peco-Antić A (2009) Hypertension in obese children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 137(1-2): 91-97.
247. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartchov AI, Ludwig DS (2002) Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. *The CARDIA Study. JAMA.* 287: 2081-2089.

248. Pérez-Matute P, Pérez-Echarri N, Martínez JA, Martí A, Moreno-Aliaga MJ (2007) Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr.* **97(2)**: 389-399.
249. Pinchuk G (2002) Theory and problems of immunology. *Schaum's outline series.* (1): 1-7.
250. Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Yacoub N, Drewnowski A, Hercberg S (1999) Breakfast type, daily nutrient intakes and vitamin and mineral status of French children, adolescents and adults. *J Am Coll Nutr.* **18**: 171-178.
251. Rademacher ER, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, Prineas RJ, Sinaiko A (2009) Relation of blood pressure and body mass index during childhood to cardiovascular risk factor levels in young adults. *J Hypertens.* **27(9)**: 1766-1774.
252. Ralf J (2007) Obésité: Le blocage d'une protéine pourrait favoriser la perte de poids. *Comptes rendus de l'académie Américaine, les PNAS.* P1-2.
253. Ramirez M, Amate L, Gil A (2001) Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Hum Dev.* **65**: 95-101.
254. Reilly JJ (2008) Physical activity, sedentary behaviour and energy balance in the preschool child: opportunities for early obesity prevention. *Proc Nutr Soc.* **67**: 317-325.
255. Rey-Lopez JP, Vicente-Rodriguez G, Biosca M, Moreno LA (2008) Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* **18**, 242-251.
256. Ribeiro R., Lopes C., Medeiros R (2006) the link between obesity and prostate cancer: the leptine pathway and therapeutic perspectives. *Prostate cancer Prostatic Dis.* **9**: 19-24.
257. Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR (1998) Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med.* **39**: 953-959.
258. Roberts CK, Sindhu KK (2009) Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.* **84 (21-22)**: 705-712.
259. Robinson SM, Godfrey KM (2008) Feeding practices in pregnancy and infancy: relationship with the development of overweight and obesity in childhood. *Int J Obes. (Lond)* **32**.
260. Rodriguez G, Moreno LA (2006) Is dietary intake able to explain differences in body fatness in children and adolescents? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* **16**: 294-301.
261. Roe JH, et Kuether CA (1943) The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivatives of dehydroascorbic acid. *J Bio Chem.* **147**: 399-407.

262. Rofey DL, Kolko RP, Josif AM, Silk JS, Bost JE, Feng W, Szigethy EM, Noll RB, Ryan ND, Dahl RE (2009) A Longitudinal Study of Childhood Depression and Anxiety in Relation to Weight Gain. *Child Psychiatry Hum Dev.* **40(4)**: 517-56.
263. Rolland-Cachera MF (2004) Définitions actuelles de l'obésité de l'enfant. *Sang Thromb Vaiss.* **16**: 187-192.
264. Rolland-Cachera MF, Potier de Courcy G (2003) Le point sur l'obésité de l'enfant : définition, prévalence, évolution. *Diabétologie et facteurs de risque*, vol 9, n°75. pp 73-76.
265. Rolland-Cachera MF, Castetbon K, Arnault N (2002) Body Mass Index in 7 to 9 year-old French children: frequency of obesity, overweight, and thinness. *Int J Obesity.* **26**: 1610-1616.
266. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A (1991) Variation of the Wt/Ht² index from birth to age 87 years. *Eur J Clin Nutr.* **45**: 13-21
267. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guillou-Bataille M, Patois E (1984) Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* **39**: 129-135
268. Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guillou-Bataille M, Patois E, Péquignot-Guggenbuhl F, Fautrad V (1982) Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr.* **36**: 178-184.
269. Rosen CJ, Klibanski A (2009) Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* **122(5)**: 409-414.
270. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE (1999) PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell.* **4**: 611-617.
271. Rosenbaum M, Leibel RL (1999) The role of leptin in human physiology. *N Engl J Med.* **341**: 913-915.
272. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P (1998) Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* **83**: 1853-1859.
273. Rourke RWO, Kay T, Lyle EA, Traxler SA, Deveney CW, Jobe BA, Roberts CT, Rosenbaum JT (2006) Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. *Clin Exp Immunol.* **146(1)**: 39-46.
274. Ruiz-Rodriguez A, Reglero G, Ibañez E (2009) Recent trends in the advanced analysis of bioactive fatty acids. *J Pharm Biomed Anal.* **51(2)**: 305-326.
275. Russell AP (2005) PGC-1alpha and exercise: important partners in combating insulin resistance. *Curr Diabetes Rev.* **1(2)**: 175-181.
276. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M (2009) High

- incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. **58(7)**: 1526-1531.
277. Saker M, Soulimane Mokhtari N, Merzouk SA, Merzouk H, Belarbi B, Narce M (2008) Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. **141**: 95-99.
278. Salbe AD, Fontvieille AM, Harper IT, Ravussin E (1997) Low levels of physical activity in 5-year-old children. *J Pediatr*. **131**: 423-429.
279. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J (2008) Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med*. **120(3)**: E01-9.
280. Savage JS, Fisher JO, Birch LL (2007) Parental influence on eating behavior: conception to adolescence. *J Law Med Ethics*. **35(1)**: 22-34.
281. Scherr C, Magalhães CK, Malheiros W (2007) Lipid profile analysis in school children. *Arq Bras Cardiol*. **89(2)**: 65-70, 73-8.
282. Schiel R, Beltschikow W, Kramer G, Stein G (2006) Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents. *Eur J Med Res*. **11(3)**: 97-101.
283. Scholtens S, Wijga AH, Smit HA, Brunekreef B, de Jongste JC, Gerritsen J, Seidell JC (2009) Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk and early weight gain in breast-fed infants. *Br J Nutr*. **101(1)**:116-21.
284. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DE (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature*. **404**: 661-671.
285. Semmler C, Ashcroft J, van Jaarsveld CH, Carnell S, Wardle J (2009) Development of overweight in children in relation to parental weight and socioeconomic status. *Obesity (Silver Spring)*. **17(4)**:814-820.
286. Serra-Majem L, Bartrina JA, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A (2006) Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *British Journal of Nutrition*. **96**: 67-72.
287. Servina CVC, Ricardo F, Maria G, Zelia M, Lucia FCP (2004) Plasma lipid profile and lipid peroxydation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr*. **80(1)**: 23-28.
288. Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM (2008) Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **294(2)**: R528-538.
289. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zimmel MB (2002) 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J*. **16**: 1808-1810.

290. Simon C (2004) Alimentation, gain de poids et obésité. *Médecine de l'Obésité*, Paris: Médecine-Sciences, Flammarion. pp. 52-58.
291. Singhal A (2007) Does breastfeeding protect from growth acceleration and later obesity? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* **60**: 15-25.
292. Singhal A (2006) Early nutrition and long-term cardiovascular health. *Nutr Rev.* **64(5 Pt 2)**: S44-49.
293. Sirard JR and Pate RR (2001) Physical activity assessment in children and adolescents. *Sports Medicine.* **31(6)**: 439-454.
294. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T (2009) Oxidative stress and metabolic syndrome in obese adults with and without controlled diet restriction. *Bratisl Lek Listy.* **110(3)**: 152-7.
295. Slover HT, Lanza E (1979) Quantitative analysis of food fatty acids by capillary gas chromatography. *J Am Oil Chem Soc.* **56**: 933-943.
296. Sousa M, Brás-Silva C, Leite-Moreira A (2009) The role of leptin in the regulation of energy balance *Acta Med Port.* **22(3)**: 291-298.
297. Stunkard AJ, Berkowitz RI, Stallings VA, Schoeller DA (1999) Energy intake, not energy output, is a determinant of body size in infants. *Am J Clin Nutr.* **69**: 524-530.
298. Sumarac-Dumanović M, Jeremić D (2009) Adipokines and lipids. *Med Pregl.* **62 Suppl 3**: 47-53.
299. Sutherland WF, Manning PJ, Walker RJ, de Jong SA, Ryalls AR, Berry EA (2007) Vitamine E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects. *Obesity.* **15(2)**: 386-391.
300. Tam WH, Ma RC, Yang X, Ko GT, Tong PC, Cockram CS, Sahota DS, Rogers MS, Chan JC (2008) Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics.* **122(6)**: 1229-34.
301. Tanaka S, Isoda F, Ishihara Y, Kimura M, Yamakawa T (2001) T lymphopaenia in relation to body mass index and TNF-alpha in human obesity: adequate weight reduction can be corrective. *Clin Endocrinol.* **54(3)**: 347-354.
302. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gunderson EP, Gillman MW (2008) Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med.* **162(4)**: 305-311.
303. Taylor RW, Williams SM, Grant AM, Ferguson E, Taylor BJ, Goulding A (2008) Waist circumference as a measure of trunk fat mass in children aged 3 to 5 years. *Int J Pediatr Obes.* **3(4)**: 226-33.
304. Tedgui A, Mallat Z (2001) Athérosclérose et inflammation. *Med Sci.* **17**: 162-169.

305. Tfayli H, Arslanian S (2009) Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* **53(2)**: 165-174.
306. Tohill BC, Seymour J, Serdula M, Kettel-Khan L., Rolls BJ (2004) What epidemiologic studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and body weight. *Nutr Rev.* **62**: 365-374.
307. Torun B, Davies PS, Livingstone MB, Paolisso M, Sackett R, Spurr GB (1996) Energy requirements and dietary energy recommendations for children and adolescents 1 to 18 years old. *Eur J Clin Nutr.* **50**: 37-80.
308. Tomasi D, Wang GJ, Wang R, Backus W, Geliebter A, Telang F, Jayne MC, Wong C, Fowler JS, Volkow ND (2009) Association of body mass and brain activation during gastric distention: implications for obesity. *PLoS One.* **4(8)**: e 6847.
309. Tounian P (2004) Body-weight regulation in children: a key to obesity physiopathology understanding. *Arch Pediatr.* **11(3)**: 240-244.
310. Tremblay MS, Willms JD (2000) Secular trends in the body mass index of Canadian children. *Can Med Assoc J.* **163**: 1429-1433.
311. Uzun H, Konukoglu D, Gelisgen R, Zengin K, Taskin M (2007) Plasma protein carbonyl and thiol stress before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg.* **17(10)**: 1367-1373.
312. Van Viley-Ostaptchouk JV, Hofker MH, van der Schouw YT, Wijmenga C, Onland-Moret NC.(2009) Genetic variation in the hypothalamic pathways and its role on obesity. *Obes Rev.* **10(6)**: 593-609.
313. Veldhuis L, Struijk MK, Kroeze W, Oenema A, Renders CM, Bulk-Bunschoten AM, Hirasing RA, Raat H (2009) 'Be active, eat right', evaluation of an overweight prevention protocol among 5-year-old children: design of a cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health.* **9**:177.
314. Verges B (2001) Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab.* **27**: 223-227.
315. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS (2008) Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* **371(9609)**: 340-357.
316. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M (1997) Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest.* **99**: 2416-2422.
317. Villela NR, Kramer-Aguiar LG, Bottino DA, Wiernsperger N, Bouskela E (2009) Metabolic disturbances linked to obesity: the role of impaired tissue perfusion. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* **53(2)**: 238-45.

318. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR (2007) Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab.* **9(6)**: 813-839.
319. Vincent HK, Taylor AG (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int j obes.* **30**: 400-418.
320. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz KE, Hindmarsh P (2005) Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* **90**: 10-14.
321. Virdis A, Ghiadoni L, Masi S, Versari D, Daghini E, Giannarelli C, Salvetti A, Taddei S (2009) Obesity in the childhood: a link to adult hypertension. *Curr Pharm Des.* **15(10)**: 1063-1071.
322. Wagner A, Simon C, Evans A, Ducimetiere P, Bongard V, Montaye M, Arveiler D (2003) Physical activity patterns in 50-59 year men in France and Northern Ireland. Associations with socioeconomic status and health behaviour. *Eur J Epidemiol.* **18**: 321-329.
323. Wardle J (1999) Aetiology of obesity. Psychological factors. In: Obesity. The report of the British Nutrition Foundation Task Force. ed, *Blackwell Science, Oxford* : 83-90.
324. Watson JF, Collins CE, Sibbritt DW, Dibley MJ, Garg ML (2009) Reproducibility and comparative validity of a food frequency questionnaire for Australian children and adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act.* **6(1)**: 62.
325. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr (2001) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Pediatr Endocrinol Metab.* **14(1)**: 85-94.
326. Whitlock EA, O'Connor EP, Williams SB, Beil TL, Lutz KW (2008). Effectiveness of weight management programs in children and adolescents. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* **(170)**: 1-308.
327. World health organisation (2000) obesity: preventing and managing the global epidemic. *WHO technical report series.* **894**, Geneva.
328. WHO expert Committee (1995) Physical status: The use and interpretation of anthropometry. *Who technical report series.* **854**, Geneva.
329. Williams P, Marten N, Wilson V, Litten J, Corson A, Clarke L, Symonds M, Mostyn A. (2009) Influence of birth weight on gene regulators of lipid metabolism and utilisation in subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle of neonatal pigs. *Reproduction.* **138(3)**: 609-617.
330. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW (1998) Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ.* **316**: 21-25.

331. Wilson JX (2008) Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *BioFactors*. **35**: 5-13.
332. Wright CS, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Taveras EM, Gillman MW, Oken E (2009) Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. *Am J Hypertens*. **22(2)**: 131.
333. Wu B, Fukuo K, Suzuki K, Yoshino G, Kazumi T (2009) Relationships of Systemic Oxidative Stress to Body Fat Distribution, Adipokines and Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged Women. *Endocr J*. **56(6)**: 773-82.
334. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM (1997) Obesity influences sensitivity to endotoxin liver injury: implication for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Nat Acad Sci*. **94**: 2557-2562.
335. Yilmaz F, Ozyildirim S, Talay F, Karaaslan K, Gunduz H (2007) Obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular diseases. *Cardiol J*. **14(6)**:534-537.
336. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED (2000) Peroxisome proliferators activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin related protein associated with adipose differentiation. *Mol Cell Biol*. **20**: 5343-5349.
337. Zaman Z, Fielden P, Frost P G (1993) Simultaneous determination of vitamin A and E and carotenoids in plasma by reverse phase HPLC in elderly and younger subjects. *ClinChem*. **39**: 2229-2234.
338. Zelickson B, Egbert BM, Precadio J, Allison J, Springer K, Rhoades RW, Manstein D (2009). Cryolipolyse for non-invasive fat cell destruction initial results from a pig model. *Dermatol surg*. **41(9)**: 634-642.
339. Zimmel MB, Thomson W, Milstead A, Morris K, Campbell P (2004) Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obesity research*. **12**: 582-590.
340. Zimmel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zimmel PC (2000) Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*. **14**:1132-1138.
341. Zeybek C, Celebi A, Aktuglu-Zeybek C, Onal H, Yalcin Y, Erdem A, Akdeniz C, Imanov E, Altay S, Aydın A (2009) The effect of low-carbohydrate diet on left ventricular diastolic function in obese children. *Pediatr Int*. PMID: 19674355.
342. Ziegler O (2000) Le comportement alimentaire et ses désordres : pour la pratique. *Rev Prat*. **50**: 521-525.
343. Ziol-Guest KM, Duncan GJ, Kalil A (2009) Early childhood poverty and adult body mass index. *Am J Public Health*. **99(3)**:527-32.

344. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Marti A, Martinez JA (2007) Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp.* **22(5)**: 511-527.

ANNEXES

Enquête sur les variables socio-économiques (guide d'entretien)

Nom et prénom:.....

Age :.....

Sexe : Féminin, Masculin

Niveau scolaire:

Primaire Secondaire Supérieur Analphabète

Habitat:

Immeuble Maison semi-collective Villa Maison en ruine Baraque

Equipement sanitaire:

Cuisine Salle de bain Eau courante

Taille de ménage:

≤ 3 Personnes 4-6 Personnes > 8 Personnes

Emploi du père :

Travailleur instable Enseignant Commerçant Ouvrier Cadre moyen
 Artisan Autre

Emploi de la mère :

Sans emploi Secrétaire Etudiante Enseignant Cadre moyen Autre

Revenu global:

Faible Moyen Elevé

Enquête sur les facteurs prédictifs de l'obésité (guide d'entretien)

Nom et prénom:.....

Age :.....

Sexe : Féminin, Masculin

Poids:..... Kg Taille:.....m

IMC..... Kg/m²

Poids de naissance (Kg):.....Kg

- ≤ 2.5 Kg
- 2.6 – 3.9 Kg
- ≥ 4 Kg

Allaitement maternel {
 Jamais
 Jusqu'à 3 mois
 De 3 mois à 1an
 1an et plus

Ajout des farines dans le biberon {
 Jamais
 Jusqu'à 4 mois
 De 4 mois à 1an
 1an et plus

Introduction des aliments solides {
 ≤ 4 Mois
 4 - 6 Mois
 ≥ 6 Mois

Présence d'obésité dans la famille: Oui Non

IMC du père..... Kg/m²

IMC de la mère..... Kg/m²

Durée moyenne de sommeil (heures): > 8 heures / jour
 8 – 6 heures / jour
 ≤ 5 heures / jours

Moyen de transport: Voiture Vélo Bus Marche à pieds

Temps moyen passé devant la télévision (heures): Jamais ou rarement
 ≤ 1 heure / jour
 ≥ 2 heures / jour

Utilisation de l'ordinateur et/ou de consoles de jeux: Oui Non

Temps moyen passé devant l'écran : heures

Activité sportive: Aucune Moyenne (1à4h/semaine)
 Faible (-1h/semaine) Intense (4h et +/semaine)

Etat psychologique de l'enfant: %

Gaité Anxiété Dépression Ennui Solitude
 Carence narcissique Stress Dégout

Présence d'un événement familiale: %

Divorce Décès Pression et conflits Autres

Activité d'agitation

Enfant calme et geste lent
 Agitation moyenne
 Agitation forte
 Croisement/ Décroisement des mains
 Balancement des pieds
 Marche de long en large

Questionnaire alimentaire (24 heures)

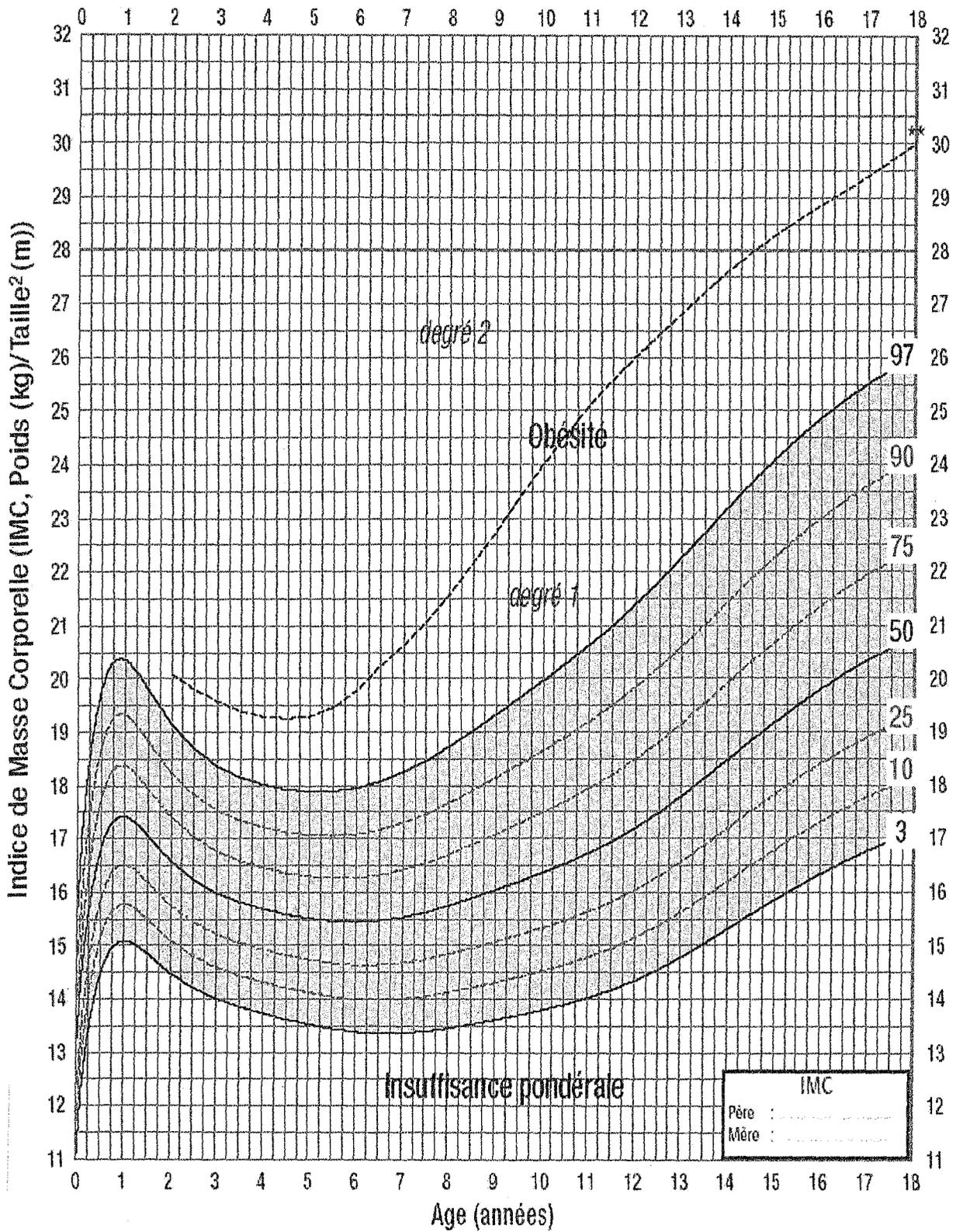
Date:

Nom:

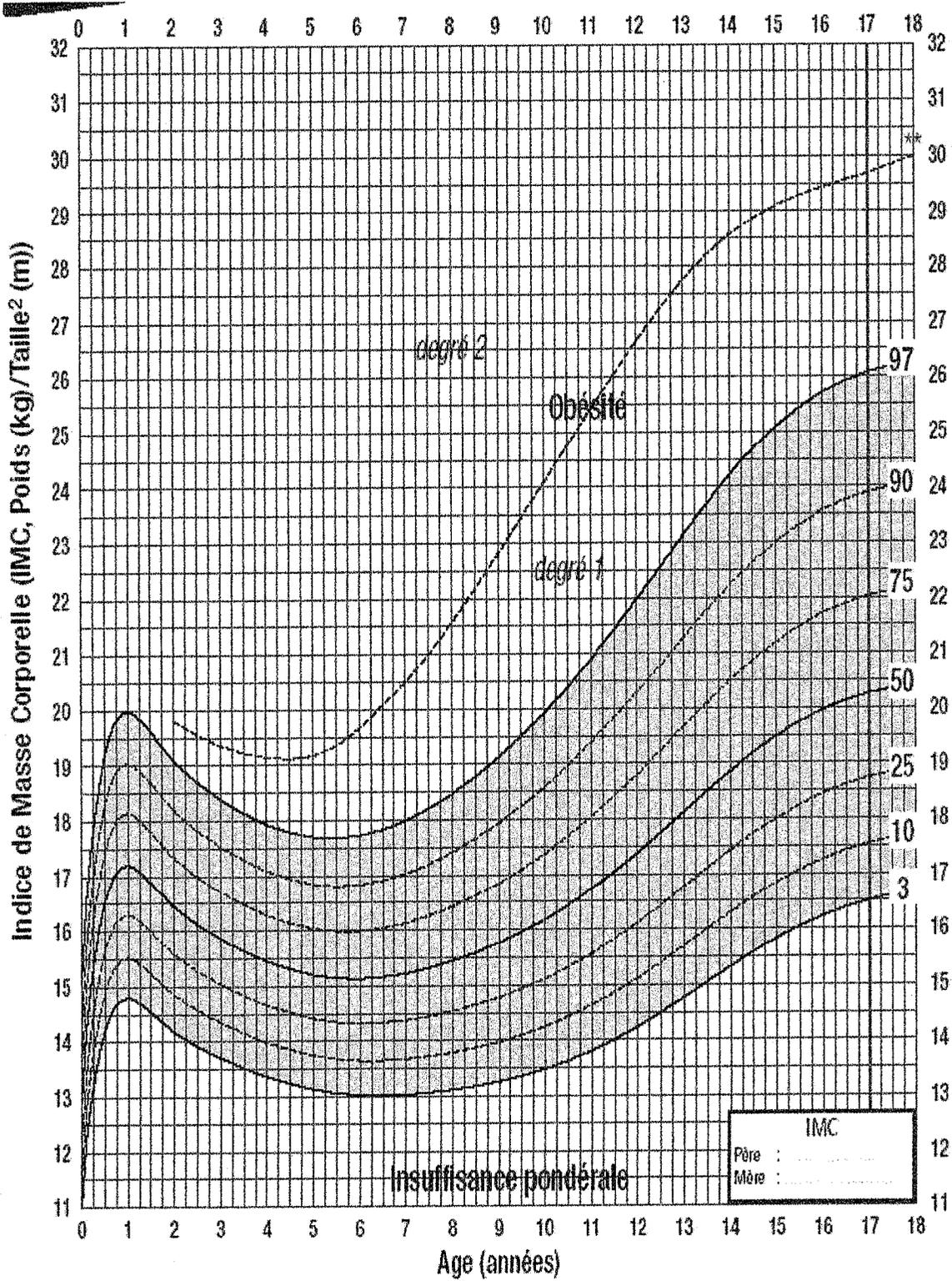
Horaire	Nom de l'aliment et composition du plat	Quantité consommée (g)
Petit déjeuner		
Déjeuner		
Goûter		
Diner		
Grignotage		

Guide de détermination du Score d'activité physique (AP) et sédentarité (SED)

Dépenses physiques liées au mode de vie	Nombre de jours par semaine	Nombre de minutes ou heures par jour
<p align="center">Activités de faibles intensités</p> Position assise pendant les cours Ecriture sur le tableau Marche lente au calme Regarder la télévision Faire de la lecture Utilisation de l'ordinateur Peinture et/ou dessin Jouer d'un instrument (à vent, à cordes ou à touches) Autres		
<p align="center">Activités à intensité moyenne</p> Marche soutenue (rapide) Jeux de récréation Aide dans les tâches ménagères (balayage, étendage.....) Faire les courses Ramasser des fruits /fleurs Chant et danse de salon Surveillance de jeunes frères et sœurs pas trop turbulents Autres		
<p align="center">Activités à intensité élevée</p> Marche rapide et/ou en pente Marche + charge (> 3kg) Montée des escaliers (nombre d'étages) Pratique de sports divers : Course à pieds Jeux de ballon (foot, hand, volley, basket) Gymnastique/Aérobic Natation ; Vélo ; Tennis Karaté/judo Autres		



Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans



Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Tableau A1 : Répartition des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Nutriments	Filles témoins	Filles obèses	Garçons témoins	Garçons obèses
Calories protéiques (Kcal/m ² /24h)	224,53 ± 16	220 ± 15,66	196,11 ± 20	224,34 ± 21
Calories lipidiques (Kcal/ m ² /24h)	537 ± 27	625,18 ± 30*	517 ± 42	688,50 ± 50 *
Calories glucidiques (Kcal/ m ² /24h)	890,72 ± 58,11	935 ± 64,14	951 ± 63	976,88 ± 62

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

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

Tableau A2 : Proportion des nutriments consommés chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Nutriments	Filles témoins	Filles obèses	Garçons témoins	Garçons obèses
Protéines (%)	14,33 ± 1,34	12,12 ± 2,15	13,54 ± 2,67	11,93 ± 1,93
Lipides (%)	31,06 ± 1,08	34,82 ± 0,87 *	32,03 ± 0,65	36,04 ± 0,99 *
Glucides (%)	54,61 ± 1,11	53,06 ± 2,26	54,43 ± 2,44	52,03 ± 2,02

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05.

Tableau A3 : Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les enfants témoins et obèses selon le sexe.

Lipides	Filles témoins	Filles obèses	Garçons témoins	Garçons obèses
Acides gras saturés (%)	39,18 ± 1,33	38,14 ± 1,78	34,29 ± 1,74	33,02 ± 1,43
Acides gras mono insaturés (%)	31,24 ± 2,55	27,10 ± 2,89	32,54 ± 1,80	30,01 ± 2,59
Acides gras poly insaturés (%)	29,58 ± 1,01	34,76 ± 1,12 *	33,17 ± 1,03	36,97 ± 0,76 *
AGPI/AGS	0,75 ± 0,03	0,91 ± 0,04 *	0,96 ± 0,03	1,13 ± 0,02 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. AGPI : acides gras polyinsaturés ; AGS : acides gras saturés ; AGPI/AGS : rapport acides gras polyinsaturés / acides gras saturés.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05.

Tableau A4: Minéraux et paramètres biochimiques sériques chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins	Enfants obèses
Glucose (mmol/L)	4,55 ± 0,54	4,77 ± 0,64
Urée (mmol/L)	2,73 ± 0,22	2,65 ± 0,44
Acide urique (µmol/L)	211 ± 14,67	216,78 ± 18,93
Créatinine (µmol/L)	58,66 ± 8,77	62,27 ± 7,92
Bilirubine (µmol/L)	9,33 ± 0,69	10,02 ± 1,05
TGO (UI/L)	22,46 ± 2,39	26,78 ± 4,33
TGP (UI/L)	12,32 ± 1,04	15,03 ± 3,39
Sodium (mmol/L)	130,52 ± 10,28	148,85 ± 10 *
Potassium (mmol/L)	4,33 ± 0,74	5,47 ± 0,66 *
Calcium (mmol/L)	2,55 ± 0,40	2,23 ± 0,26
Phosphore (mmol/L)	1,76 ± 0,14	1,99 ± 0,21 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. TGO: transaminase glutamo-oxaloacétique.
TGP : transaminase glutamo-pyruvique.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05.

Tableau A5: Teneurs sériques en lipides et en lipoprotéines chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins	Enfants obèses
Cholestérol (mmol/L)	3,56 ± 0,43	3,99 ± 0,28 *
Triglycérides (mmol/L)	0,69 ± 0,12	0,93 ± 0,08 **
VLDL - C (mmol/L)	0,66 ± 0,07	0,96 ± 0,05 *
LDL - C (mmol/L)	1,85 ± 0,10	2,03 ± 0,06 *
HDL - C (mmol/L)	1,04 ± 0,06	1,00 ± 0,05
VLDL - TG (mmol/L)	0,30 ± 0,04	0,38 ± 0,03 *
LDL - TG (mmol/L)	0,21 ± 0,03	0,30 ± 0,03 *
HDL - TG (mmol/L)	0,18 ± 0,02	0,28 ± 0,01 *
Indice d'athérogénécité (CT/HDL-C)	3,42 ± 0,28	3,99 ± 0,12 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test

"t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05 ; ** p < 0,01.

Tableau A6: Teneurs sériques en apolipoprotéines et activité LCAT chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins	Enfants obèses
Apo A-I (g/L)	0,86 ± 0,03	0,83 ± 0,05
Apo B100 (g/L)	0,79 ± 0,04	1,13 ± 0,03 **
Apo A-I / apo B100	1,09 ± 0,05	0,73 ± 0,03 *
LCAT (nmol/ml/h)	135,87 ± 30,66	166,48 ± 20,17

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05 ; ** p < 0,01.

Tableau A7: Marqueurs du statut oxydant (MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires) chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins	Enfants obèses
MDA PL (µmol/L)	1,59 ± 0,27	2,36 ± 0,35 *
MDA ER (µmol/L)	5,16 ± 0,59	5,67 ± 0,90
HYD PL (µmol/L)	4,59 ± 0,60	5,83 ± 0,36 *
HYD ER (µmol/L)	2,07 ± 0,44	4,20 ± 0,54 **
PC PL (µmol/L)	1,06 ± 0,27	1,02 ± 0,29
PC ER (µmol/L)	1,41 ± 0,32	2,83 ± 0,28 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. MDA PL: Malondialdéhyde plasmatique; MDA ER: Malondialdéhyde érythrocytaire; HYD PL: Hydroperoxydes plasmatiques; HYD ER: Hydroperoxydes érythrocytaires; PC PL: Protéines carbonylées plasmatiques; PC ER: Protéines carbonylées érythrocytaires. La comparaison des moyennes entre enfants témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,01 ; ** p < 0,01.

Tableau A8: Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les enfants témoins et obèses.

Paramètres	Enfants témoins	Enfants obèses
ORAC (UI)	3,46 ± 0,20	2,27 ± 0,39 **
Vitamine A (µmol/L)	8,47 ± 1,70	6,64 ± 1,21
Vitamine E (µmol/L)	18,42 ± 1,86	10,22 ± 1,35 *
Vitamine C (µmol/L)	42,14 ± 2,12	22,30 ± 2,48 ***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity ou pouvoir antioxydant total.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0.001.

Tableau A9: Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les enfants témoins et obèses.

Paramètres	Enfants témoins	Enfants obèses
Catalase (U/min/ml)	69,84 ± 6,91	74,86 ± 10,23
SOD (U/min/ml)	175,06 ± 26,15	281,44 ± 21,55 **
GLPEROX (U/min/ml)	55,05 ± 4,78	67,26 ± 4,66 *
GLRED (U/min/ml)	27,82 ± 3,24	39,66 ± 4,17 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. SOD: superoxide dismutase; GLPEROX: glutathion peroxydase; GLRED: glutathion reductase.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses de même sexe est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05 ; ** p < 0,01.

Tableau A10: Oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les enfants témoins et obèses.

Paramètres	Enfants témoins	Enfants obèses
DI C Ti ($\mu\text{mol/L}$)	32,91 \pm 1,86	36,26 \pm 1,07 *
DI C Tm ($\mu\text{mol/L}$)	60,76 \pm 3,07	65,04 \pm 4,14
T Lag (min)	86,00 \pm 2,00	30,00 \pm 2,50 **
T max (min)	225,00 \pm 28,43	134,50 \pm 30,54 *
Taux d'oxydation ($\mu\text{mol/L/min}$)	0,20 \pm 0,03	0.29 \pm 0.02 *

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. DI C T i: Taux initial des diènes conjugués ; DI C Tm: Taux maximum des diènes conjugués ; T Lag: temps (en minutes) correspondant au début de l'augmentation de la DO qui marque le début de l'oxydation des lipoprotéines ; T max: Temps (minutes) nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* ; Taux d'oxydation = (DI C Tm - DI C Ti) / (T max - T Lag).

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05 ; ** p < 0.01.

Tableau A11 : Prolifération des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (nombre de cellules x 10⁵/puit) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins.

	Enfants témoins (10 ⁵ cellules/puit)	Enfants obèses (10 ⁵ cellules/puit)
Lymphocytes B		
Prolifération basale	9,56 ± 0,81	6,30 ± 0,70 *
LPS	24,42 ± 1,84	18,45 ± 0,79 *
Insuline	18,81 ± 1,73	10,51 ± 0,79 *
LPS + Insuline	35,03 ± 0,66	27,15 ± 0,35 **
Lymphocytes T		
Prolifération basale	9,56 ± 0,81	6,30 ± 0,70 *
Con A	39,56 ± 2,81	26,30 ± 3,70 *
Insuline	22,60 ± 1,89	16,8 ± 0,86 *
Con A + Insuline	59,81 ± 2,73	33,17 ± 2,79 **

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des incubations réalisées en triples chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses. La prolifération des lymphocytes est déterminée par comptage cellulaire et par la méthode MTT.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,05 ; ** p < 0.01.

Tableau A12 : Teneurs en protéines totales des lymphocytes stimulés par la Con A ou par la LPS (μg /puits) en présence et en absence de l'insuline chez les enfants obèses et témoins.

	Enfants témoins (μg /puits)	Enfants obèses (μg /puits)
Lymphocytes B		
Prolifération basale	192,26 \pm 13,47	147,55 \pm 15,00 *
LPS	492 \pm 28,94	420 \pm 14,53 *
Insuline	313,26 \pm 25,71	224,75 \pm 19,42 *
LPS + Insuline	714,07 \pm 36,03	585,40 \pm 45,34 **
Lymphocytes T		
Prolifération basale	192,26 \pm 13,47	147,55 \pm 15,00 *
Con A	697,26 \pm 63,47	557,55 \pm 35 *
Insuline	468,71 \pm 36,42	361,11 \pm 54,34 *
Con A + Insuline.	973,26 \pm 55,71	794,75 \pm 69,42 **

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* $p < 0,05$; ** $p < 0.01$.

Tableau A13 : Production d'interleukines 2 et 6 (IL-2 ; IL-6) par les lymphocytes chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins (pg/ml)	Enfants obèses (pg/ml)
Lymphocytes T		
IL-2		
Prolifération basale	598,34 ± 66	438,83 ± 59,01 *
Con A	4235 ± 255	2034,55 ± 111**
Insuline	998,54 ± 56	835,03 ± 64,01 *
Con A + Insuline	6752,33 ± 277,22	3771,54 ± 149,14 **
Lymphocytes B		
IL-6		
Prolifération basale	143,47 ± 30,02	136,04 ± 34
LPS	5859,66 ± 235,22	3899,26 ± 216,22 **
Insuline	298,52 ± 15,76	270,33 ± 12,01 *
LPS + Insuline	5835,34 ± 122,55	3099,64 ± 108,36 **

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,05 ; ** p < 0.01.

Tableau A14 : Teneurs en malondialdéhyde (MDA, nmol/10⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins (nmol/10⁶cellules)	Enfants obèses (nmol/10⁶cellules)
Lymphocytes B		
Prolifération basale	1,06 ± 0,11	1,81 ± 0,22 *
LPS	2,35 ± 0,15	3,20 ± 0,24 *
Insuline	1,20 ± 0,13	1,89 ± 0,25 *
Lymphocytes T		
Prolifération basale	1,06 ± 0,11	1,81 ± 0,22 *
Con A	2,56 ± 0,21	3,87 ± 0,33 *
Insuline	1,40 ± 0,16	2,52 ± 0,24 *

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,05.

Tableau A15: Teneurs en hydroperoxydes (nmol/10⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins (nmol/10⁶cellules)	Enfants obeès (nmol/10⁶cellules)
Lymphocytes B		
Prolifération basale	3,68 ± 0,25	5,08 ± 0,34 *
LPS	5,65 ± 0,28	7,08 ± 0,12 *
Insuline	4,66 ± 0,32	5,34 ± 0,25 *
Lymphocytes T		
Prolifération basale	3,68 ± 0,25	5,08 ± 0,34 *
Con A	5,68 ± 0,27	6,68 ± 0,24 *
Insuline	4,38 ± 0,28	5,21 ± 0,43 *

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,05.

Tableau A16: Teneurs en protéines carbonylées (nmol/10⁶ cellules) des lymphocytes stimulés ou non chez les enfants témoins et obèses.

	Enfants témoins (nmol/10⁶cellules)	Enfants obeès (nmol/10⁶cellules)
Lymphocytes B		
Prolifération basale	1,83 ± 0,15	2,37 ± 0,14 *
LPS	2,60 ± 0,25	3,12 ± 0,22 *
Insuline	2,03 ± 0,12	2,38 ± 0,15 *
Lymphocytes T		
Prolifération basale	1,83 ± 0,15	2,37 ± 0,14 *
Con A	2,83 ± 0,28	3,48 ± 0,20 *
Insuline	2,17 ± 0,23	2,53 ± 0,13 *

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes ± ET des valeurs obtenues après les différentes incubations chez 30 enfants témoins et 30 enfants obèses.

La comparaison des moyennes entre témoins et obèses, pour chaque incubation, est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

* p < 0,05.

Résumé

La fréquence de l'obésité infantile augmente dramatiquement dans la plupart des pays industrialisés et s'étend désormais aussi aux pays en voie de développement, même en Algérie. Le but de ce travail de doctorat est d'étudier les facteurs prédictifs de l'obésité infantile ainsi que ses effets sur le métabolisme, le statut antioxydant et le système immunitaire. L'étude porte sur 472 enfants des deux sexes, dont 103 obèses et 369 témoins âgés entre 6 et 8 ans, sélectionnés en milieu scolaire. Différentes enquêtes sont menées afin de déterminer les conditions socioéconomiques, les comportements alimentaires, la prédisposition génétique et l'activité physique. Un prélèvement sanguin est réalisé en vue des dosages des paramètres biochimiques (glucose, urée, créatinine, acide urique, bilirubine, transaminases) et hématologiques, des minéraux (sodium, phosphore, calcium), des lipides, des lipoprotéines et des acides gras. Les marqueurs du statut antioxydant/oxydant analysés sont le pouvoir antioxydant total, les vitamines A, C et E, les enzymes antioxydantes (SOD, catalase, glutathione oxydase et réductase), le MDA, les hydroperoxydes, les protéines carbonyles et l'oxydation in vitro des lipoprotéines. Les cultures in vitro des cellules lymphocytes T et B sont aussi réalisées en présence de différents agents mitogènes, avec dosage des cytokines. Nos résultats montrent que les facteurs à l'origine de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen sont un poids de naissance < 2,5 Kg ou > 4 Kg, une activité physique faible, une durée de sommeil inférieure à 5 heures/nuit, l'absence de l'allaitement maternel, l'introduction précoce d'aliments solides, la consommation régulière de boissons sucrées, le grignotage, l'absence de consommation de produits laitiers, un niveau scolaire des parents et un revenu élevés, ainsi que la présence d'obésité parentale. Une mauvaise hygiène alimentaire est aussi notée marquée par un apport énergétique journalier élevé associé à une consommation excessive en lipides et un apport altéré en minéraux et vitamines. Les enfants obèses présentent de plus des altérations des minéraux sériques, des lipides (augmentation des triglycérides et du cholestérol) et des lipoprotéines VLDL, LDL et des acides gras. D'importantes modifications de la balance oxydante - antioxydante (augmentation du MDA, des hydroperoxydes, des protéines carbonyles et de l'oxydation in vitro des lipoprotéines et diminution de l'ORAC, des vitamines C et E) sont aussi notées chez les filles et les garçons obèses. La prolifération basale des lymphocytes T et B des enfants obèses est significativement diminuée en présence des agents mitogènes, et est associée à la réduction des sécrétions des interleukines 2 et 6. En conclusion, l'obésité infantile est associée à des modifications métaboliques, immunologiques et à un stress oxydatif évident. Une intervention précoce comportant une éducation nutritionnelle des enfants ainsi qu'une activité physique est nécessaire pour réduire l'obésité et ses conséquences.

Mots clés : acides gras - cytokines - enfant - étiologie - lipides - lipoprotéines - obésité - lymphocytes - stress oxydatif.

Abstract

The frequency of childhood obesity increases dramatically in most industrialized countries and is now extending to the developing ones like Algeria. The purpose of this work is to study the predictive factors of this epidemic as well as its effects on the metabolism, the antioxidant status and the immune system. The study evaluated 472 children, 103 obese and 369 controls aged 6-8 years in their initial year of elementary school. Physical and sedentary activities, child, parental and familial characteristics, macronutrient and micronutrient intakes were determined by questionnaires. Blood samples were used for glucose, urea, creatinine, uric acid, bilirubine, transaminases, hematologic parameters, minerals (sodium, phosphore, calcium), lipids, lipoproteins and fatty acids. Oxidant/antioxidant markers were vitamins A, C, and E, total antioxidant capacity, antioxidant enzymes (SOD, catalase, glutathione oxydase and reductase), MDA, hydroperoxydes, carbonyl proteins and in vitro oxidation of lipoproteins. Lymphocytes B and T were isolated and cultured in the presence of specific mitogens, with cytokine analysis. Our results showed that the strong predictors of childhood obesity were birthweight < 2,5 Kg or > 4 Kg, moderate physical activity, sleeping < 5 hours/night, never breastfeeding, early introduction of solid food, increased consumption of caloric beverages, and fast foods and a decreased intake of milk, high household income and parental obesity. Indeed, high total energy, lipids and altered mineral and vitamin intakes were related to child Obesity. These obese children showed also several alterations of serum minerals, lipids (high cholesterol and triglycerides), lipoproteins VLDL, LDL and fatty acids. Modifications of oxidant/antioxidant balance (high MDA, Hydroperoxydes, Carbonyl proteins and lipoprotein oxidation, low ORAC and vitamins C and E) were noted in obese girls and boys. In vitro T and B lymphocyte proliferation stimulated with mitogens was significantly reduced parallel to low interleukin 2 and 6 secretion. In conclusion, child obesity is associated to metabolic and immunologic alterations, and to oxidative stress. An early intervention with a nutritional training, a regular physical activity is necessary to reduce obesity and its consequences

Key words: Child - cytokines - fatty acids - etiology - lipids - lipoproteins - lymphocytes - oxidative stress - obesity.

ملخص

تواتر البدانة في مرحلة الطفولة يزيد بشكل كبير في معظم البلدان الصناعية، والآن ويمتد إلى الدول النامية مثل الجزائر. والغرض من هذا العمل هو دراسة العوامل التنبؤية لهذا الوباء، وكذلك تأثيرها على عملية التمثيل الغذائي، وحالة المضادة للأكسدة، والجهاز المناعي. وقيمت الدراسة 472 طفلاً و 103 و 369 البدناء الذين تتراوح أعمارهم بين 6-8 سنوات من التحكم في السنة الأولى من المدرسة الابتدائية. الأنشطة البدنية والمستقرة، والأطفال، والأبوية والعائلية خصائصها، والمغذيات الكبيرة المقدار والمغذيات الدقيقة مأخذ هي التي تحدد الاستبيانات. وقد استخدمت عينات من الدم لإجلوكوز، واليوريا، والكرياتينين، وحمض اليوريك، الدم المعلمات، والمعادن (الصوديوم، فوسفور، كالسيوم)، والدهون، والبروتينات الدهنية والأحماض الدهنية أكسدة / علامات المضادة للأكسدة وفيتامينات أ، ج، واليرويد، ومجموع القدرة المضادة للأكسدة، والأنزيمات مضادات الأكسدة (الهيئة العامة للسود والكتالاز الجلوتاثيون واخترال)، نجمة داود الحمراء، والبروتينات والكربونيل في المختبر للأكسدة البروتينات الدهنية. الخلايا المناعية هي باء، وكانت معزولة والمتف في وجوده mitogens محددة، مع تحليل السيتوكين. لدينا وأظهرت النتائج أن تنبؤ قوية من البدانة في مرحلة الطفولة والوزن عند الولادة < 2,5 > كجم أو < 4 كجم، النشاط البدني المعتدل، وكانوا ينامون أقل من 5 ساعات / ليلة، أبدا الرضاعة الطبيعية، والأخذ في وقت مبكر من المواد الغذائية الصلبة، وزيادة استهلاك المشروبات من السعرات الحرارية، وسريع الأطعمة وانخفضت كمية من الحليب، وارتفاع دخل الأسرة الأبوية والسمنة. في الواقع، وارتفاع مجموع الطاقة، والأحماض الدهنية المشبعة والسكر، والمعادن وغيرت فيتامين مأخذ تتعلق بدانة الطفل. هؤلاء الأطفال يعانون من السمنة المفرطة وأظهرت أيضا تعديلات عدة من المعادن المصل، والدهون (ارتفاع نسبة الكوليسترول والدهون الثلاثية)، والبروتينات الدهنية VLDL، LDL والأحماض الدهنية. تعديلات للأكسدة / التوازن المضادة للأكسدة (نجمة داود الحمراء عالية، الكربونيل البروتينات، وأكسدة البروتين الشحمي، وراك منخفضة والفيتامينات وجيم وهام) لوحظت البدانة في البنات والبنين. هي في المختبر وبناء انتشار المقاربات حفز مع mitogens انخفاض بشكل كبير مواز لانخفاض اقترولوجين 2 و 6 إقرار. في الختام، بدانة الطفل مرتبطة التعديلات الأيضية والمناعية، والأكسدة والتدخل المبكر مع التدريب الغذائي، والنشاط البدني المنتظم ضروري للحد من السمنة وعواقبها. الكلمات الرئيسية: الطفل، السيتوكينات، الأحماض الدهنية، السليبات، الدهون، والبروتينات الدهنية، الخلايا المناعية، الإجهاد، الأكسدة، السمنة.