

Université Paris Cité

École doctorale Pierre Louis de santé publique : épidémiologie et sciences
de l'information biomédicale (393)

Centre de Recherche en Épidémiologie et StatistiqueS (CRESS)

Équipe de recherche sur les origines précoces de la santé (EARoH)

Facteurs environnementaux et biologiques périnataux associés au pic et au rebond d'adiposité

Par Aminata Hallimat CISSE

Thèse de doctorat d'épidémiologie

Dirigée par Barbara Heude

Présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 2022

Thèse préparée dans le cadre du réseau doctoral en Santé publique animé par l'EHESP

Devant un jury composé de :

Sandrine PENEAU	MCF, HDR, Université Sorbonne Paris Nord	Rapportrice
David MEYRE	PU-PH, Université de Lorraine	Rapporteur
Sylvain SEBERT	Pr, Université d'Oulu	Examineur
Claire PHILIPPAT	CR, Université Grenoble Alpes	Examinatrice
Jean-Philippe EMPANA	DR-HDR, Université Paris Cité	Président du jury
Barbara HEUDE	DR-HDR, Inserm, Université Paris Cité	Directrice de thèse



« Avec la foi, on ne fait pas grand-chose ; sans la foi, on ne fait rien »

Gilbert Cesbron

Titre : Facteurs environnementaux et biologiques périnataux associés au pic et au rebond d'adiposité

L'évolution de l'adiposité de l'enfant, généralement observée grâce à la courbe d'indice de masse corporelle (IMC), est marquée par deux périodes principales : le pic et le rebond d'adiposité. L'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité ont été reconnus comme facteurs prédictifs importants du risque de surpoids ou d'obésité plus tard dans l'enfance et à l'âge adulte. Si des facteurs associés à ces paramètres clés de la courbe d'évolution de l'IMC ont été déjà identifiés dans la littérature, la compréhension de ce phénomène physiologique reste encore partielle. D'après le concept des origines développementales de la santé, la dynamique de la courbe d'IMC pourrait en partie trouver son origine en période périnatale.

Ce travail de thèse avait pour objectif d'analyser les facteurs d'exposition et les marqueurs biologiques périnataux associés au pic et au rebond d'adiposité des enfants de la cohorte de naissance EDEN, afin d'apporter des arguments supplémentaires en faveur de l'existence d'une potentielle programmation fœtale de la courbe d'évolution de l'IMC et donc du développement du surpoids et de l'obésité tout au long de la vie.

Une fois le rôle des facteurs déjà connus comme le niveau d'études des parents, l'IMC des parents et la susceptibilité génétique à l'obésité, confirmés et pris en compte, nous avons montré qu'un petit poids de naissance et une prise de poids gestationnel élevé étaient associés à un rebond d'adiposité plus précoce. Nous avons également montré que des niveaux élevés de leptine dans le sang du cordon étaient associés à un IMC plus faible au pic et à un âge plus précoce au rebond d'adiposité, ce qui caractérise une courbe d'évolution de l'IMC à haut risque d'obésité ultérieure. L'exposition maternelle élevée au NO₂ pendant la grossesse était associée à un âge au rebond plus tardif chez les filles, après prise en compte de l'environnement urbain alors qu'une exposition élevée aux particules fines était associée à un âge au rebond plus précoce. Chez les garçons, une exposition élevée aux particules fines était associée à un âge au pic plus tardif et à un IMC au pic d'adiposité plus faible. Enfin, nous avons évalué l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique à partir de la méthylation de l'ADN du sang de cordon. Cet indicateur était uniquement associé au niveau de la courbe d'IMC au pic et au rebond mais pas à sa dynamique dans une méta-analyse qui incluait l'étude EDEN et la cohorte Génération R.

Ces travaux de thèse ont permis de mettre en évidence de nombreux facteurs périnataux prédictifs des paramètres de la courbe d'IMC des enfants. Ils fournissent des arguments supplémentaires en faveur de l'existence d'une programmation précoce de la courbe d'évolution de l'IMC et de l'obésité ultérieure. Ces résultats soulignent la pertinence et la nécessité d'établir des stratégies de prévention du surpoids de l'enfant basées sur les mille premiers jours de vie.

Mots clés : courbe d'évolution de l'IMC, pic d'adiposité, rebond d'adiposité, croissance, cohorte de naissance.

Title: Perinatal environmental and biological factors associated with adiposity peak and rebound

The evolution of childhood adiposity, usually observed through the body mass index (BMI) curve, is marked by two main periods: adiposity peak and rebound. BMI at adiposity peak and age at adiposity rebound have been identified as important predictors of risk for overweight or obesity in later childhood and adulthood. While factors associated with these BMI curve milestones, have been identified in the literature, the understanding of this physiological phenomenon is still partial. According to the concept of developmental origins of health, the dynamics of the BMI curve could have its origin in part in the perinatal period.

The objective of this thesis was to analyze the perinatal exposure factors and the biological markers associated with adiposity peak and adiposity rebound of the children in the EDEN birth cohort. The overarching aim was to provide additional arguments in favor of a potential fetal programming of the BMI evolution curve and thus of the development of overweight and obesity throughout life.

Once previously known factors such as parental education, parental BMI and genetic susceptibility to obesity were confirmed and considered, we showed that being born small for gestational age and high gestational weight gain were associated with earlier age at adiposity rebound. We also showed that increased leptin levels in cord blood were associated with lower BMI at adiposity peak and earlier age at adiposity rebound, characterizing a high-risk BMI evolution curve for subsequent obesity. High maternal exposure to NO₂ during pregnancy was associated with a later age at rebound in girls, after controlling for the urban environment, whereas high exposure to particulate matter was associated with an earlier age at rebound. In boys, high exposure to particulate matter was associated with later age at peak and lower BMI at adiposity peak. Finally, we assessed epigenetic gestational age acceleration from cord blood DNA methylation. This indicator was only and weakly associated with the level of the BMI curve at peak and rebound but not with its dynamics in a meta-analysis that included the EDEN study and the Generation R cohort.

This thesis identified several perinatal factors predictive of child BMI curve milestones and provides further provide additional support for the existence of early programming of the BMI evolution curve and subsequent obesity. These findings underscore the importance of and need for prevention strategies for childhood overweight based on the first 1000 days of life.

Keywords: BMI evolution curve, peak adiposity, adiposity rebound, growth, birth cohort

Remerciements

Je remercie Dieu, le Tout puissant, de m'avoir donné la santé, le courage et la foi d'entamer et d'achever ce projet de vie.

Tout d'abord, je souhaite remercier tous les membres du jury. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et du temps consacré à évaluer mon travail.

Je tiens à remercier vivement **Barbara Heude**, ma directrice de thèse pour sa bienveillance, sa patience, sa disponibilité, sa gentillesse et ses conseils précieux pendant toutes ses années. Merci à toi Barbara de m'avoir fait confiance et permis de vivre cette aventure enrichissante sur tous les plans.

Je souhaite aussi remercier **Sabine Plancoulaine**, sans qui je n'aurai pas eu la chance d'intégrer cette belle équipe de recherche. Merci Sabine de m'avoir accepté pour mon stage de Master 2 et recommandé par la suite à Barbara.

Je remercie vivement **Marie Aline Charles** de m'avoir accueilli au sein de son équipe. Merci pour tes conseils, commentaires et suggestions à chaque étape de ce travail. Mes remerciements s'adressent aussi à tous les chercheurs de l'équipe : **Jonathan Bernard**, **Sandrine Lioret**, **Blandine de Lauzon-Guillain**, **Patricia Dargent** et **Sabine Plancoulaine** pour leur différent apport et relecture de mes articles, leur disponibilité, leur conseil et leur bienveillance. Je remercie également **Edith Lesieux** et **Anne Forhan** pour leur dévouement et leur disponibilité.

Je souhaite remercier **Janine Felix** et **Leanne Küppers** de m'avoir accueilli au sein de leur équipe à Rotterdam. L'accueil fut chaleureux, nos échanges agréables. Cette expérience m'a été très enrichissante professionnellement et personnellement. Je remercie également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin aux différents travaux de cette thèse : **Pauline Scherdel**, **Marion Taine**, **Johanna Lepeule**, **Emie Seyve**, **Muriel Tafflet** et **Lucinda Calas**.

Je remercie aussi tous mes collègues devenus des amis avec qui j'ai partagé des formidables moments au laboratoire. Merci **Sabine Messayke** et **Wen Lun Yuan**, mes collègues de bureau avec qui j'ai partagé toutes mes galères sur SAS, les fous rires pendant les pauses,

des moments inoubliables à Rotterdam et bien d'autres. Merci **Alexandra Descarpentrie**, **Aurore Camier**, **Gael Toubon**, **Claire Guivarch** et **Moufidath Adjibade** pour votre écoute, votre amitié, votre motivation, votre bonne humeur et pour tous les moments de détente hors laboratoire. Merci à **Faryal Zariouh**, **Marion Lecorguillé**, **Manel Ghozal**, **Courtney Dow**, **Camille Le Gal**, **Méléa Said**, **Lorraine Poncet**, **Delphine Poquet**, **Danielle Saade**, **Fleur Delforge**, **Camille Davisse-Paturet**, **Morgane Ballon**, **Maxime Cornet**, **Manon Bergerat**, **Shuai Yang**, **Mihyeon Kim**, **Aline Abouassi** et tous les stagiaires pour tous les bons moments partagés.

Un immense merci à tous mes proches et à toute ma famille de m'avoir soutenu dans ce projet. Grâce à eux, j'ai pu arriver à bout de ce défi professionnel malgré toutes les turbulences. Merci **Manu** pour ton soutien sans condition, ton optimisme, ta disponibilité et tes conseils. Merci **Ma voisine Mauricette** pour ton soutien infaillible, tes prières, tes conseils et ton amitié. Merci **Kemy**, **Jean-christ**, **Michèle**, **Gilles**, **Assira** et **Jumy** pour votre écoute et votre affection.

Merci à mes frères et sœurs **Mariame**, **Adame**, **Zeinab**, **Fatima** et **Abou** pour votre soutien.

Enfin, Merci à mes deux parents pour leur prière, leur amour et leur soutien.

Valorisations scientifiques

Articles scientifiques publiés

Cissé AH, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, Forhan A, Ong KK, Charles MA, Heude B. **Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother–child cohort.** Int J Obes. Juin 2022

Cissé AH, Taine M, Tafflet M, de Lauzon-Guillain B, Clément K, Khalfallah O, Davidovic L, Lioret S, Charles MA, Heude B. **Cord blood leptin level and a common variant of its receptor as determinants of the BMI trajectory: the EDEN mother–child cohort.** Pediatric obesity. Mai 2021

Camier A, Cissé AH, Lioret S, Bernard JY, Charles MA, Heude B, de Lauzon-Guillain B. **Infant feeding practices associated with adiposity peak and rebound in the EDEN mother–child cohort.** Int J Obes. Janv 2022

Saldanha-gomes C, Cissé AH, Descarpentrie A, de Lauzon-Guillain B, Forhan A, Charles MA, Heude B, Lioret S, Dargent-Molina P. **Prospective associations between dietary patterns, screen and outdoor play times at 2 years and age at adiposity rebound: The EDEN mother-child cohort.** Preventive Medicine Reports. Févr 2022

Articles scientifiques en cours

Cissé AH, Küpers LK, Calas L, Marques IF, Annesi-Maesano I, Jaddoe VWV, Heude B, Felix JF. **Epigenetic age acceleration and indicators of BMI trajectories in childhood.** Soumis à Clininal epigenetics

Bouton S, Chevallier C, Cissé AH, Heude B, Jacquet PO. **Is langage development related to patterns of body growth ?** Soumis à Development science

Guivarch C, Cissé AH, Charles MA, Heude B, de Lauzon-Guillain B. **Influence of parental feeding practices in the associations between children’s early and later growth.** Soumis à International Journal of Obesity

Camier A, Cissé AH, Heude B, Nicklaus S, Chabanet C, Bernard JY, Lioret S, Charles MA, de Lauzon-Guillain B. **Infant feeding practices and growth up to 7 years in the French nationwide ELFE study**. En cours de finalisation

Communication orale en congrès

Environnement urbain pendant la grossesse et trajectoires de l'IMC de l'enfant. **Congrès de la société francophone de santé et environnement (SFSE)**, Valence, Novembre 2022

Epigenetic gestational age acceleration and indicators of childhood BMI trajectories. **Symposium Paula Rantakallio**, Oulu, Juin 2022

La leptine dans le sang du cordon est-elle un prédicteur de l'IMC au pic d'adiposité et de l'âge au rebond d'adiposité ? **Congrès de la société française d'endocrinologie (SFE)**, le Havre, Octobre 2021

Cord blood Leptin as a predictor of age at adiposity rebound and BMI at adiposity peak. **Congrès Européen de l'obésité (ECO)**, en ligne, Mai 2021

Présentation de poster en congrès

Urban environment during pregnancy and BMI trajectories in childhood. **Symposium Paula Rantakallio**, Oulu, Juin 2022

La leptine participe-t-elle à la programmation de la trajectoire d'IMC des enfants ? **congrès de la Société Française DOHAD (Developmental origins of health)**, Paris, Novembre 2021

Cord blood Leptin as a predictor of age at adiposity rebound and BMI at adiposity peak. **Congrès Européen de l'obésité (ECO)**, en ligne, Mai 2021

Association entre la susceptibilité génétique à l'obésité et l'âge au rebond d'adiposité de l'enfant. **Congrès AFERO**, Paris, Janvier 2020

Association between genetic susceptibility to obesity and childhood age at adiposity rebound. **Congrès DOHAD international**, Melbourne, Octobre 2019

Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	6
Remerciements.....	7
Valorisations scientifiques.....	9
Liste des abréviations.....	14
Liste des figures.....	16
Liste des tableaux.....	18
INTRODUCTION GENERALE.....	19
CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART.....	23
1.1. Obésité et surpoids.....	24
1.1.1. Définition et prévalence.....	24
1.1.2. Origines développementales de l'obésité.....	25
1.2. Croissance postnatale précoce et risque ultérieur.....	27
1.2.1. Croissance postnatale.....	27
1.2.2. Courbe d'évolution de l'IMC et des plis cutanés de la naissance à l'âge adulte.....	29
1.2.3. Associations entre les paramètres clés de la courbe d'évolution de l'IMC et le risque ultérieur d'obésité et de maladies cardio métaboliques.....	32
1.3. Facteurs associés à la courbe d'évolution de l'IMC chez les enfants.....	34
1.3.1. Facteurs pré- et périnataux.....	35
1.3.2. Facteurs génétiques.....	36
1.3.3. Facteurs environnementaux.....	37
1.3.4. Facteurs épigénétiques.....	39
1.3.5. Autres facteurs biologiques.....	40
1.4. Objectifs.....	41
CHAPITRE 2 : POPULATION D'ETUDE ET METHODES D'ANALYSE.....	44
2.1. Cohorte mère-enfant EDEN.....	45
2.1.1. Objectif.....	45
2.1.2. Recrutement et suivi.....	46
2.2. Données utilisées dans le cadre de la thèse.....	47
2.2.1. Données anthropométriques.....	47
2.2.2. Données socio-économiques et démographiques.....	48
2.2.3. Données cliniques et biologiques.....	49
2.2.4. Données génétiques.....	50
2.2.5. Données environnementales.....	50
2.2.6. Données épigénétiques : méthylation du sang du cordon.....	53
2.3. Traitement statistique des données manquantes.....	54
CHAPITRE 3 : Modélisation des courbes d'évolution de l'IMC, estimation du pic et du rebond.....	55

3.1.	Les différentes méthodes de modélisation	56
3.2.	Écriture du modèle de polynôme de degré 3	57
3.3.	Détermination du pic d'adiposité.....	58
3.4.	Détermination du rebond d'adiposité	61
3.5.	Résultats de la modélisation	63
CHAPITRE 4 : Caractéristiques parentales et néonatales, susceptibilité génétique à l'obésité		
.....		67
4.1.	Contexte	68
4.2.	Matériels et méthodes	69
4.2.1.	Sélection de population	69
4.2.2.	Analyses statistiques.....	70
4.3.	Résultats.....	73
4.3.1.	Caractéristiques de la population.....	73
4.3.2.	Déterminants associés à l'IMC au pic d'adiposité	75
4.3.3.	Déterminants associés à l'âge au rebond d'adiposité.....	77
4.3.4.	Analyses complémentaires et analyse de sensibilité	80
4.4.	Discussion	82
4.5.	Forces et limites	87
CHAPITRE 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur		
.....		89
5.1.	Introduction.....	90
5.2.	Matériels et méthodes	92
5.2.1.	Sélection de population	92
5.2.2.	Analyses statistiques.....	93
5.3.	Résultats.....	95
5.3.1.	Caractéristiques de la population.....	95
5.3.2.	Taux de leptine dans le sang du cordon, IMC au pic d'adiposité et âge au rebond d'adiposité.....	97
5.3.3.	Polymorphisme <i>LEPR</i> , IMC au pic et âge au rebond d'adiposité	100
5.3.4.	Analyse de sensibilité et analyses complémentaires	100
5.4.	Discussion	102
5.5.	Forces et limites	107
CHAPITRE 6 : Expositions aux polluants atmosphériques pendant la grossesse		109
6.1.	Introduction.....	110
6.2.	Matériel et méthodes.....	111
6.2.1.	Sélection de la population	111
6.2.2.	Analyses statistiques.....	111
6.3.	Résultats.....	113
6.3.1.	Caractéristiques de la population.....	113
6.3.2.	Association entre les polluants de l'air et l'âge/IMC au pic	115
6.3.3.	Association entre les polluants de l'air et l'âge/IMC au rebond	117
6.3.4.	Résultats des analyses de sensibilité.....	117
6.4.	Discussion	119
6.5.	Forces et limites	122

.....	122
CHAPITRE 7 : Accélération de l'âge gestationnel épigénétique	123
Préambule	124
7.1. Introduction	124
7.2. Matériel et méthodes	126
7.2.1. Cohorte Generation R.....	126
7.2.2. Recueil des covariables.....	127
7.2.3. Estimation de l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique	128
7.2.4. Sélection de la population	129
7.2.5. Analyses statistiques.....	131
7.3. Résultats.....	132
7.3.1. Caractéristiques des populations d'étude.....	132
7.3.2. Accélération épigénétique de l'âge gestationnel et âge ou IMC au pic d'adiposité	132
7.3.3. Accélération épigénétique de l'âge gestationnel et âge ou IMC au rebond d'adiposité	135
7.3.4. Analyses de sensibilité.....	137
7.4. Discussion	137
7.5. Forces et limites	140
CHAPITRE 8 : DISCUSSION GENERALE.....	142
8.1. Synthèse et interprétation des résultats.....	143
8.2. Plausibilité des résultats	147
8.3. Forces et limites	148
Originalité des travaux, recherche pluridisciplinaire	148
Richesse des données et méthodes d'analyse utilisées	149
Généralisation des résultats et biais potentiels.....	150
8.4. Implication en santé publique.....	151
8.5. Perspectives.....	152
Perspectives de recherche.....	152
Perspectives de santé publique	153
8.6. Conclusion	154
Références bibliographiques	155
Annexes.....	179

Liste des abréviations

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
IMC	Indice de Masse Corporelle
ESTEBAN	Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
INCA	Études Individuelles et Nationales sure les Consommations Alimentaires
IOTF	International Obesity Task Force
DOHaD	Developmental Origins of Health and Disease
UNICEF	Fonds des Nations unies pour l'enfance
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
GWAS	Genome Wide Association study
EDEN	Études des Déterminants pré et postnatales du développement et de la santé de l'Enfant
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
CpG	Cytosine-phosphate—Guanine
SA	Semaines d'Aménorrhée
DAG	Directed Acyclic Graph
PAG	Petit pour l'Age Gestationnel
AAG	Adapté pour l'Age Gestationnel
GAG	Gros pour l'Age Gestationnel
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
NO ₂	Dioxyde d'azote
PM	Particulate matter
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LEPR	leptin Receptor
NDVI	Normalized Difference Vegetation Index
EDI	European Deprivation Index
OR	odds ratio
IC	Intervalle de Confiance

Liste des figures

Figure 1: Courbes françaises de croissance du poids et de la taille chez les filles (carnet de santé)(Heude et al., 2019).	28
Figure 2: Évolution de l'IMC en fonction de l'âge de la naissance à 18 ans, à droite pour les filles et à gauche pour les garçons (carnet de santé)(Heude et al., 2019).	30
Figure 3: Comparaisons des courbes d'évolution d'IMC associées à l'âge au rebond d'adiposité et à l'IMC à 6 ans à partir des données de la cohorte ELANCE (n = 104 sujets). Figure a : rebond précoce (<6 ans) vs rebond tardif (≥ 6 ans). Figure b : IMC faible à 6 ans plus IMC élevé à 6 ans) (Rolland-Cachera & Péneau, 2013).....	34
Figure 4: Objectifs de la thèse	43
Figure 5: Recueil des données dans l'étude EDEN, de l'inclusion à l'âge de 11 ans	46
Figure 6: Illustration de la méthode d'estimation du pic d'adiposité.	59
Figure 7: Résultats de la modélisation pour un échantillon aléatoire de 5 participants avec le pic estimé et 3 autres pour qui le pic n'a pas pu être estimé. Les points représentent les valeurs observées du log (IMC) en fonction de l'âge, les lignes bleues représentent les courbes individuelles d'IMC de 3 jours à 2 ans et les lignes rouges verticales le pic d'adiposité estimé	60
Figure 8: Illustration de la méthode d'estimation du rebond d'adiposité.	61
Figure 9: Résultats de la modélisation pour un échantillon aléatoire de 10 participants avec ou sans rebond estimé. Les points représentent les valeurs observées du log (IMC) en fonction de l'âge, les lignes bleues représentent les courbes individuelles d'IMC après 18 mois et les lignes rouges verticales le rebond d'adiposité estimé.....	62
Figure 10: Organigramme de la population incluse dans les modélisations des courbes d'évolution individuelles d'IMC et estimations du pic et rebond d'adiposité.....	63
Figure 11: Courbes moyennes par sexe et nuages de point d'IMC entre 3 jours et 2 ans (A) et après 18 mois (B)	65
Figure 12: Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude.	69
Figure 13: Schéma conceptuel des déterminants de l'âge au rebond d'adiposité et de l'adiposité précoce, élaboré pour la mise en œuvre des modèles de régression linéaire et logistique hiérarchiques (Adapté de (Matanda et al., 2014)).....	71
Figure 14: Moyennes ajustées [SE] de l'IMC au pic d'adiposité selon les catégories de poids de naissance (N=1713 ^a , modèle D ^b).	77

Figure 15: Moyennes ajustées [SE] de l'âge au rebond d'adiposité selon les catégories de poids de naissance (N=1415 ^a , modèle D ^b).	80
Figure 16: Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude. Deux populations distinctes en fonction des variables d'intérêt, avec le pic d'adiposité à gauche et le rebond d'adiposité à droite.	93
Figure 17: Moyennes ajustées (SE) de A) l'IMC au pic d'adiposité et de B) l'âge au rebond d'adiposité en fonction des quintiles de leptine.....	98
Figure 18: Schéma conceptuel des facteurs environnementaux associés au pic et au rebond d'adiposité	113
Figure 19: Corrélations entre les facteurs d'expositions maternelles pendant la grossesse....	115
Figure 20: Organigramme des enfants inclus dans l'étude. Deux échantillons distincts pour chaque cohorte en fonction des résultats, avec le pic d'adiposité (branche de gauche) et le rebond d'adiposité (branche de droite).....	130
Figure 21: Association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimée d'après l'horloge de Bohlin et l'âge/IMC au pic d'adiposité, dans chaque cohorte et après méta-analyse	134
Figure 22: Association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimée d'après l'horloge de Bohlin et l'âge/IMC au rebond d'adiposité, dans chaque cohorte et après méta-analyse	136

Liste des tableaux

Tableau 1: Récapitulatif des indicateurs d'environnement urbain et des modèles d'estimation utilisées dans la cohorte mère-enfant EDEN	52
Tableau 2: Tableau récapitulatif des moyennes (SD) de chaque paramètre en fonction du sexe	64
Tableau 3: Résultats des analyses de corrélations entre l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité des enfants.....	65
Tableau 4: Caractéristiques des enfants de la cohorte EDEN inclus de cette analyse.....	74
Tableau 5: Régression linéaire multiple des facteurs associés à l'IMC au pic d'adiposité (N=1713*).....	76
Tableau 6: Régression linéaire multiple des facteurs associés à l'âge au rebond d'adiposité (N=1415*).....	78
Tableau 7: Description des populations.....	96
Tableau 8: Résultats des analyses d'association entre le niveau de leptine dans le sang du cordon, le polymorphisme LEPR rs9436303, l'IMC au pic (en kg/m ² , N=1713 ^a) et l'âge au rebond d'adiposité (en jours, N=1415 ^b).....	99
Tableau 9: Résultats des analyses d'associations en cas complets entre le niveau de leptine dans le sang du cordon, le polymorphisme LEPR rs9436303 et l'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité	101
Tableau 10: Description des populations.....	114
Tableau 11: Résultats (β [SE]) des analyses d'association entre les polluants et l'âge/IMC au pic d'adiposité	116
Tableau 12: Résultats (β [SE]) des analyses d'association entre les polluants et l'âge/IMC au rebond d'adiposité.....	118
Tableau 13: Caractéristiques des populations avant imputation	133
Tableau 14: Tableau récapitulatif de la part de variance expliquée (en pourcentage) par les différents facteurs en fonction de la variable d'intérêt considérées	146

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plusieurs décennies, l'obésité est devenu un problème de santé publique prépondérant dans de très nombreux pays (OMS, 2016). En effet, le surpoids et l'obésité concernent la quasi-totalité de la planète. Plus de 4 millions de décès sont imputables au surpoids et à l'obésité chaque année, représentant ainsi la cinquième cause de mortalité dans le monde (Clément & Viguerie, 2017; Shekar & Popkin, 2020). La prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents continue d'augmenter dans les pays développés. En France, la prévalence estimée du surpoids et de l'obésité était de 17% chez les enfants de 6-17 ans en 2015 (Etude ESTEBAN, 2016). Les enfants en surpoids ou obèses risquent de le rester une fois adultes et sont plus susceptibles de développer des maladies non transmissibles à un âge plus précoce (Aris et al., 2017). Les complications liées au surpoids ou à l'obésité sont nombreuses : le diabète de type II, les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, des troubles musculosquelettiques, plusieurs types de cancers (Avgerinos et al., 2019; Landsberg et al., 2013).

L'obésité est une maladie complexe qui résulte d'une interaction entre une multitude de facteurs génétiques et environnementaux (Heymsfield & Wadden, 2017), et dont le développement peut trouver ses origines dès l'enfance.

On caractérise généralement l'obésité à partir de l'indice de masse corporelle (IMC), considéré chez l'adulte comme un indicateur de corpulence indépendant de la taille (Engin, 2017). Peu après la naissance, l'IMC augmente jusqu'à atteindre un maximum au cours de la première année de vie, appelé pic d'adiposité, suivi d'un déclin puis d'une ré-augmentation autour de l'âge de 6 ans, appelé rebond d'adiposité. Plusieurs études ont montré qu'un âge au rebond d'adiposité précoce était un facteur de risque de surpoids ou d'obésité à l'âge adulte

(Rolland-Cachera et al., 1984) et un ensemble de déterminants prénataux et postnataux précoces de l'âge au rebond ont déjà été identifiés dans la littérature tels que le sexe, la corpulence des parents, le niveau d'études, l'allaitement, etc. Mais ce phénomène physiologique reste encore aujourd'hui très mal compris.

De ces observations et des résultats des travaux de Barker, l'hypothèse des origines développementales de la santé et des maladies a vu le jour. Elle souligne que les conditions dans lesquelles un individu débute sa vie pourraient influencer sa santé à très long terme (D. Barker, 1986; Gluckman et al., 2008). Ainsi, les 1000 premiers jours de vie de l'individu allant de la conception jusqu'aux deux ans de l'enfant représentent une fenêtre importante pour l'émergence de certaines pathologies non transmissibles mais aussi d'opportunités en termes d'actions de santé publique. Ce concept a permis de renforcer l'intérêt des recherches épidémiologiques pour la période périnatale qui repose principalement sur des cohortes de naissance mises en place dans les années 1990-2000. En 2017, les travaux de Kwon and Kim postulent l'existence d'une « programmation fœtale » nutritionnelle et/ou métabolique dans le développement de l'obésité, qui pourrait être révélée grâce à l'analyse de marqueurs biologiques mesurés à la naissance (Kwon & Kim, 2017). Les récentes recherches épidémiologiques sur ce sujet avaient pour but de tester ces hypothèses mais aussi de comprendre les origines du développement de l'obésité chez l'individu dès l'enfance au niveau des populations afin de contribuer à l'élaboration de politiques de prévention plus efficace en population et d'inverser les tendances d'évolution de la prévalence de l'obésité.

Dans ce contexte, ce travail de thèse a pour objectif d'analyser les facteurs environnementaux et biologiques périnataux associés aux paramètres clés de la courbe d'évolution de l'IMC afin d'apporter des arguments en faveur de l'existence d'une

programmation foetale de la dynamique de la courbe de l'IMC. Après une présentation de l'état des connaissances sur le sujet, ce manuscrit présentera la population d'étude sur laquelle a reposé cette thèse. A partir de ces données, différentes études originales visant à étudier les associations entre différents facteurs (la susceptibilité génétique à l'obésité et les caractéristiques parentales et néonatales, la leptine mesurée dans le sang du cordon, les facteurs environnementaux et l'accélération de l'âge épigénétique) et les paramètres caractérisant le pic et le rebond d'adiposité des enfants, ont été menées et seront présentées au fil des chapitres. Enfin, une discussion des résultats présentés et leur mise en perspectives viendront clore ce manuscrit.

CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART

1.1. Obésité et surpoids

1.1.1. Définition et prévalence

L'obésité est une maladie complexe, chronique, non transmissible qui résulte d'interactions entre facteurs biologiques (facteurs in utero, sexe, âge, changements hormonaux pendant la puberté, la grossesse ou encore la ménopause/andropause, maladies préexistantes, microbiome intestinal, génétiques, épigénétiques) et environnementaux (Heymsfield & Wadden, 2017).

En 2016, le monde comptait plus de 41 millions d'enfants en surpoids. Près de la moitié de ces enfants, âgés de moins de 5 ans, vivent en Asie et près d'un quart en Afrique (OMS, 2016). En France, la prévalence estimée du surpoids et de l'obésité chez l'enfant de 6 à 17 ans était de 17% en 2015 (Etude ESTEBAN, 2016). Selon le rapport de l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires de juin 2017, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants jusqu'à 17 ans était respectivement de 13% et 4,0 % (INCA 3, 2017).

L'obésité constitue un défi majeur de santé publique car elle est associée à de nombreux risques pour la santé à court et à long terme, en particulier les troubles cardiovasculaires et métaboliques et certains cancers (Avgerinos et al., 2019; Landsberg et al., 2013). L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'obésité comme une accumulation anormale et excessive de graisse dans le corps qui peut présenter un risque pour la santé. Dans un contexte clinique de routine et en épidémiologie, on caractérise généralement l'obésité à partir de l'indice de masse corporelle (IMC), considéré chez l'adulte comme un indicateur de corpulence indépendant de la taille. Plus précisément, le surpoids est défini par un IMC compris entre 25,0 et 29,9 kg/m² et l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30,0 kg/m². Néanmoins, cette mesure peut conduire à des erreurs de classement car elle ne distingue pas la masse grasse de la masse

maigre (Vanderwall et al., 2017). Ainsi, des personnes ayant une musculature très développée pourraient être classées en surpoids à tort (Tennefors & Forsum, 2004). La définition du surpoids et de l'obésité est d'autant plus complexe chez l'enfant du fait de sa croissance différenciée par sexe. Il convient alors de tenir compte, dans le suivi de l'IMC de l'enfant, de l'effet de l'âge et du sexe afin de définir la présence d'un surpoids et de l'obésité (T. J. Cole et al., 2000). Les références internationales de surpoids ont été élaborées par l'«*International Obesity Task Force*» (IOTF) et sont utilisées pour définir le surpoids (obésité inclus) à 2, 3, 4, 5 ans. Avec cette méthode, les enfants sont considérés en surpoids si la valeur de leur IMC est au-dessus de la courbe de percentile qui correspond à un IMC égal à 25 kg/m² à l'âge adulte.

1.1.2. Origines développementales de l'obésité

Le surpoids et l'obésité trouvent leur origine depuis l'enfance (Brisbois et al., 2012). Les enfants en surpoids ou obèses risquent de le rester une fois adulte et sont plus susceptibles de développer des maladies non transmissibles telles que le diabète à un âge plus précoce (Aris et al., 2017; Baird et al., 2005).

Dans les années 80, les travaux de l'épidémiologiste anglais David Barker ont mené à de remarquables découvertes à l'origine de la théorie des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD pour *Developmental Origins of Health and Diseases*) (D. Barker, 1986). Le concept de la DOHaD postule que les conditions dans lesquelles un individu débute sa vie, dès la période intra-utérine voire au cours de la période pré-conceptionnelle, influence sa santé à très long terme (Gluckman et al., 2008). Bien qu'au départ cette hypothèse fut beaucoup critiquée, des travaux de recherches à partir de modèles animaux ont démontré un lien causal

entre les expositions précoces et le développement des maladies chez l'adulte (Cirulli et al., 2003; Reinisch et al., 1978).

Une étude menée par Barker et *al.* publiée dans *The Lancet* a mis en évidence un lien entre le gain de poids rapide après la naissance et le risque d'obésité ultérieure (D. J. P. Barker et al., 1989). Par la suite, de nombreux travaux ont émergé sur le rôle de la période prénatale et de la petite enfance sur le développement et l'installation de l'obésité (Brisbois et al., 2012; Monasta et al., 2010). Ces dernières années, les études épidémiologiques se sont intéressées de plus en plus à cette hypothèse même si les mécanismes sous-jacents restent encore méconnus. En 2017, Kwon and Kim affirment qu'il existe une « programmation fœtale » nutritionnelle et/ou métabolique dans le développement de l'obésité, qui pourrait être révélée grâce à l'analyse de marqueurs biologiques mesurés à la naissance (Kwon & Kim, 2017). De même, plusieurs études ont montré que le fait d'être petit ou gros pour l'âge gestationnel était associé à un risque plus élevé de surpoids et d'obésité (Hong & Chung, 2018; Kapral et al., 2018). Ces différentes recherches fournissent des arguments en faveur du développement de l'obésité très précocement dans la vie indiquant l'importance de la période périnatale (Rial-Sebbag et al., 2016). Ainsi, remettre au cœur des politiques de santé publique, la santé de la mère et de l'enfant, a constitué l'enjeu de la campagne de prévention *First thousands days* (les mille premiers jours allant de la période conceptionnelle aux deux ans de l'enfant) lancée conjointement avec l'UNICEF en 2010. En France, cette politique publique, conçue autour des besoins de l'enfant et de ses parents, voit le jour en 2020 (Santé Publique France, 2022).

1.2. Croissance postnatale précoce et risque ultérieur

1.2.1. Croissance postnatale

Au cours de l'enfance, le poids et la taille de l'enfant sont mesurés soit par le pédiatre soit par les parents, afin de suivre la croissance postnatale et d'évaluer sa corpulence à partir de l'IMC. Ses mesures sont reportées sur la courbe de croissance du carnet de santé (*Figure 1*) et permettent de visualiser 3 périodes clés de la croissance (Heude et al., 2019) : 1) la petite enfance, entre la naissance et les 2 ans de l'enfant, caractérisée par une croissance très rapide du poids et de la taille puis un ralentissement progressif, 2) l'enfance caractérisée par une croissance linéaire, et 3) la puberté caractérisée par un pic de croissance, en moyenne vers 10-11 ans chez les filles et vers 12 ans chez les garçons.

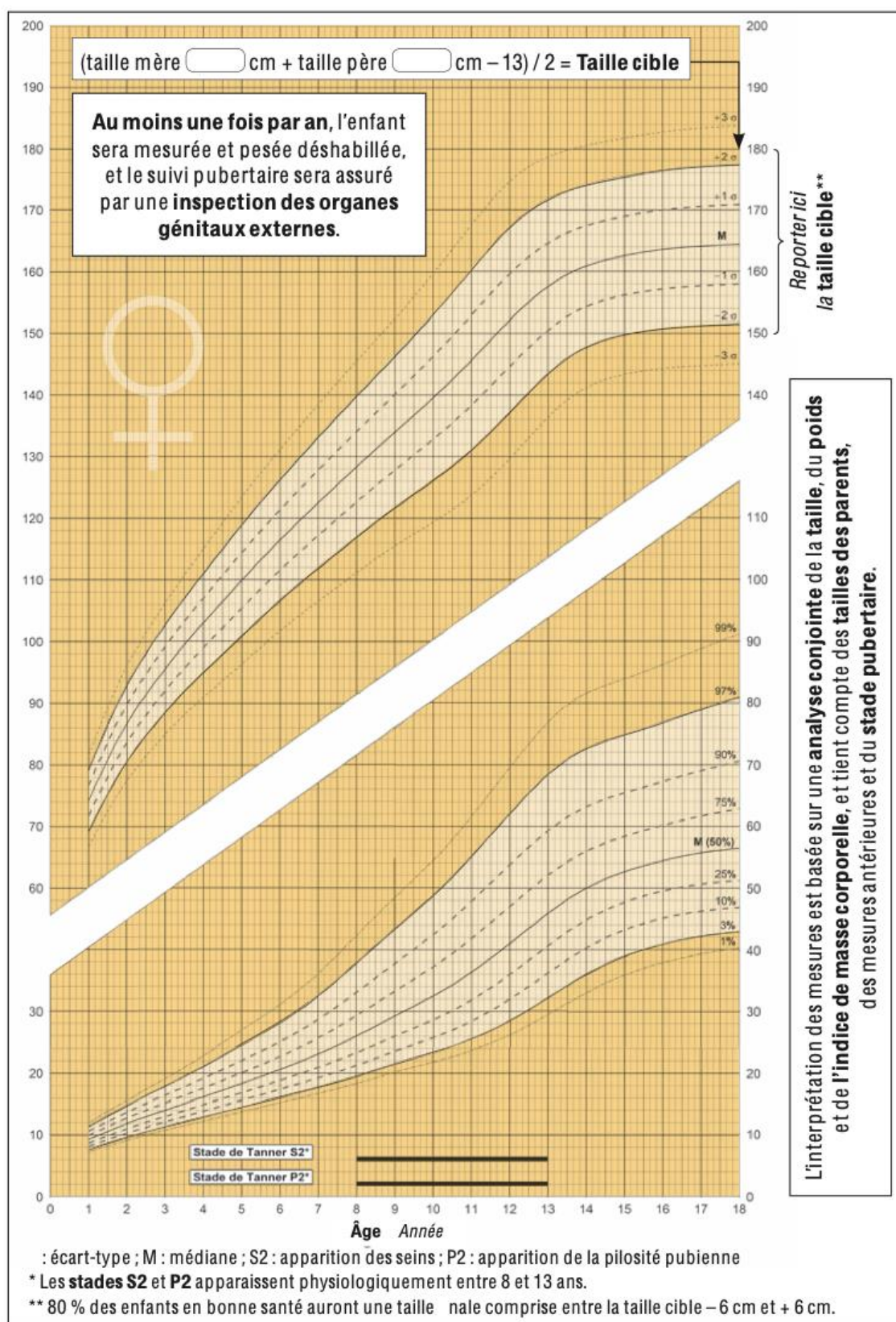


Figure 1: Courbes françaises de croissance du poids et de la taille chez les filles (carnet de santé)(Heude et al., 2019).

Le poids et la taille suivent des courbes aux caractéristiques très similaires. Les caractéristiques des courbes de croissance de poids et de taille à différents âges sont de plus en plus utilisées dans les études épidémiologiques, afin notamment de mettre en évidence des liens entre l'anthropométrie de l'enfant et sa santé ultérieure. Par exemple, une association linéaire positive a été identifiée entre le poids de naissance et l'obésité ultérieure dans l'enfance et à l'âge adulte (Lehingue et al., 1993; Monasta et al., 2010; Yu et al., 2011). De même, la taille de naissance a été associée positivement à la taille adulte (Benonisdottir et al., 2016), et négativement aux risques de maladies cardiovasculaires et de diabète de type II (Shrestha et al., 2019; Teraura et al., 2019). Botton et *al.* ont suggéré que les périodes de l'enfance de la naissance jusqu'à 6 mois et à partir de 2 ans sont critiques pour le risque ultérieur d'obésité (Botton et al., 2008). De plus, Taine et *al.* ont démontré que l'IMC, le poids ainsi que les vitesses de croissance pondérales au cours des trois premiers mois de la vie pourraient être associés au développement neurologique ultérieur et à la pression artérielle à 5 ans (Taine et al., 2016, 2021).

1.2.2. Courbe d'évolution de l'IMC et des plis cutanés de la naissance à l'âge adulte

Après la naissance, les nouveaux nés subissent une période de perte de poids au cours des premiers jours de vie, due principalement à l'ajustement des fluides corporels. Par la suite, l'IMC de l'enfant augmente généralement jusqu'à atteindre un maximum entre 9 et 12 mois, appelé le pic d'adiposité (*Figure 2*). Cette période est marquée par une augmentation rapide de l'adiposité liée à l'augmentation de la taille des adipocytes, cellules stockant les lipides corporels (Orsso et al., 2020). Les années suivantes, l'adiposité diminue alors que la taille de l'enfant continue à augmenter reflétant un amaigrissement apparent de l'enfant. Entre 4 et 6

ans, on assiste au rebond d'adiposité qui correspond à une ré-augmentation de l'IMC de l'enfant (Rolland-Cachera et al., 1984). Ce rebond est caractérisé par une augmentation de l'indice de masse maigre associée à la stabilisation de l'indice de masse grasse (Campbell et al., 2011). Plusieurs études ont montré que ces indicateurs anthropométriques (le pic et le rebond d'adiposité) sont très pertinents pour déterminer les courbes d'évolution d'IMC à risques d'obésité ultérieure (Campbell et al., 2011; T. Cole, 2004; Rolland-Cachera & Cole, 2019).

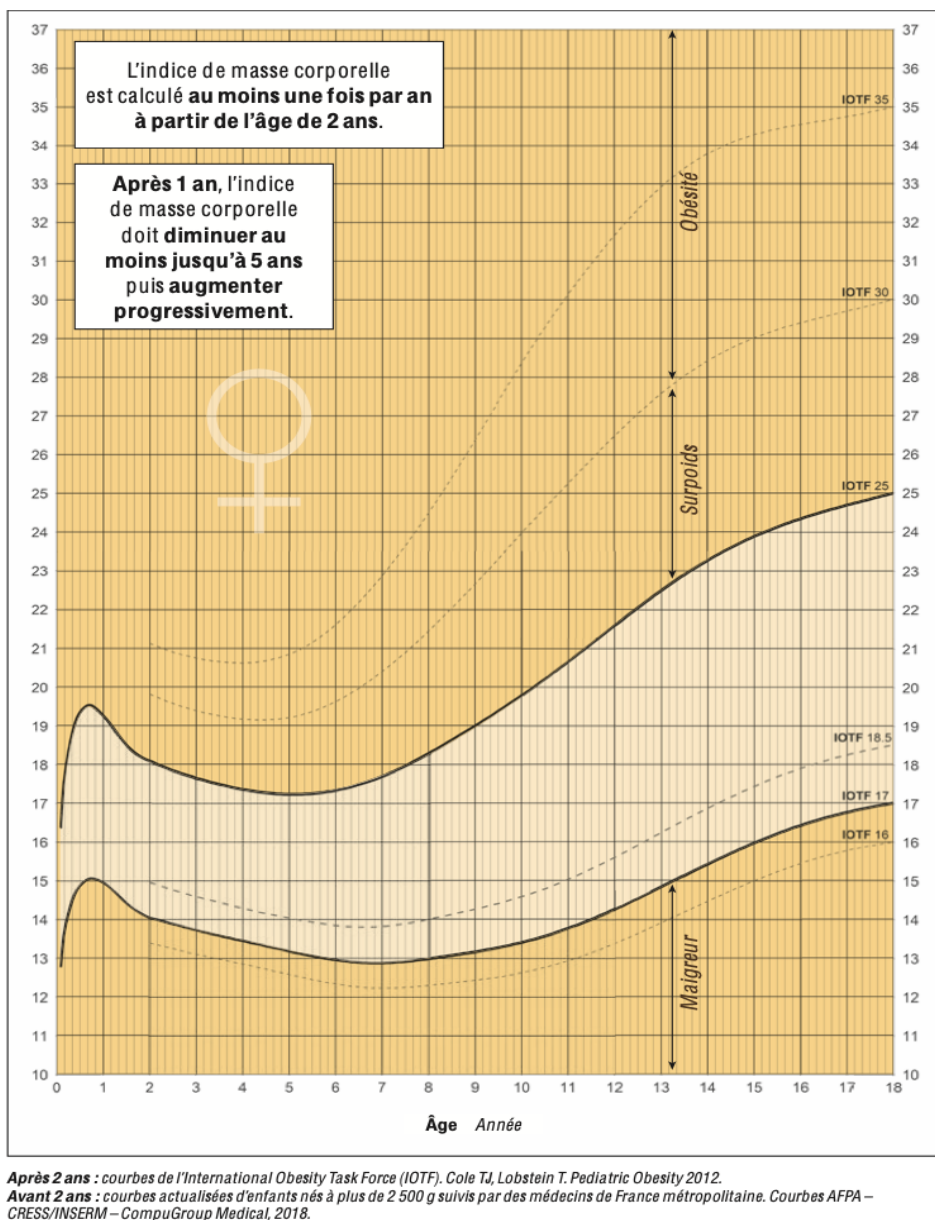


Figure 2: Évolution de l'IMC en fonction de l'âge de la naissance à 18 ans, à droite pour les filles et à gauche pour les garçons (carnet de santé)(Heude et al., 2019).

Hormis l'IMC, le pli cutané est aussi reconnu comme un indicateur fiable de l'adiposité. Le pli cutané est évalué à l'aide d'une pince et est un bon marqueur de la masse grasse périphérique (Rolland-Cachera et al., 2015). La masse grasse correspond à la proportion ou la quantité de graisse totale dans l'organisme (Robelin & Casteilla, 1990). Elle est aussi appelée tissu adipeux, ou graisse corporelle. Il s'agit d'un tissu conjonctif contenant des cellules graisseuses, appelées « adipocytes ». La formation du tissu adipeux est appelée l'adipogenèse et se déroule en plusieurs étapes (Wulf, 1997). Le développement du tissu adipeux se produit entre le deuxième et le troisième trimestre de la vie fœtale dans divers sites. Après la naissance, la taille des adipocytes augmente pendant la première année de la vie de l'enfant puis elle diminue jusque vers 4 ans. Elle augmentera de nouveau lentement à partir de 6 ans. Le nombre des adipocytes, en revanche, augmente lentement jusqu'à l'âge de 8 ans puis plus rapidement ensuite. Les variations du tissu adipeux dans les premières années de la vie (augmentation de 0 à 1 an, diminution de 1 à 6 ans) reflètent donc surtout les variations de la taille des adipocytes. La deuxième augmentation qui débute vers 6 à 8 ans reflète surtout leur multiplication. L'évolution de l'IMC avec l'âge est très comparable à celle de la masse grasse.

Les plis cutanés relevés au niveau du tronc sont également considérés comme des prédicteurs de la graisse abdominale et des risques cardiovasculaires associés (Goran et al., 1996). L'évolution de la courbe des plis cutanés avec l'âge présente les mêmes caractéristiques que celle de l'IMC, ce qui suggère que les variations d'IMC en fonction de l'âge reflèteraient bien l'évolution de la masse grasse malgré les limites déjà évoquées de cet indicateur (Sempé et al., 1979).

L'émergence et le développement des risques d'obésité au début de la vie, le lien entre la croissance prénatale et postnatale ainsi que les courbes d'évolution d'IMC à risque d'obésité

ultérieure restent encore très peu étudiés. Dans un objectif de santé publique, il est essentiel de suivre la courbe de croissance de l'IMC des enfants et de mieux connaître les déterminants de ses périodes importantes que sont le pic et le rebond d'adiposité.

1.2.3. Associations entre les paramètres clés de la courbe d'évolution de l'IMC et le risque ultérieur d'obésité et de maladies cardio métaboliques

Des paramètres clés de la courbe d'évolution de l'IMC sont l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité. Bien que plusieurs études aient évalué la pertinence du rebond d'adiposité dans le mécanisme de développement l'obésité, celle du pic reste peu connue. Les différents facteurs responsables du moment et de l'amplitude au pic et au rebond sont importants pour mettre en évidence les mécanismes de développement qui déterminent le risque d'obésité.

Une étude menée dans la cohorte Generation R a conclu qu'un IMC au pic d'adiposité plus élevé était fortement associé à un risque accru de surpoids et d'obésité à l'âge de 4 ans (Mook-Kanamori et al., 2011). Une autre étude réalisée auprès de plus de 1200 enfants suédois, a montré qu'un pic plus tardif et/ou élevé était associé à une courbe d'évolution de l'IMC plus élevé entre 5 et 13 ans (Silverwood et al., 2009a). Hof et al. qui avaient pour objectif d'analyser le rôle prédictif du pic d'adiposité dans la composition corporelle et la pression artérielle sanguine, ont montré que l'IMC au pic expliquait la majeure partie de la variance des mesures de la composition corporelle à 5-6 ans (Hof et al., 2013a).

Dans une méta-analyse et revue systématique récente de 28 études, qui avait pour but de quantifier l'association entre l'âge au rebond d'adiposité précoce et le surpoids/obésité, Zhou et ses collaborateurs ont montré qu'un âge au rebond d'adiposité précoce (< 5,0-5,1 ans) était associé à un risque accru de surpoids (OR [IC 95 %] = 3,10[1,69 ;5,70] et d'obésité (OR [IC

95 %] = 6,97 [4,32 ;11,26] de la période préscolaire à l'âge adulte (Zhou et al., 2022). De la même manière, la synthèse de la littérature proposée dans le [Annexe 1](#), incluant 13 articles originaux et une revue systématique avec méta-analyse, montre que les différents paramètres de la courbe d'évolution de l'IMC sont associés au surpoids et à l'obésité à l'âge adulte ainsi qu'à plusieurs autres pathologies comme l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, le diabète de type II, l'hypertension artérielle et syndrome métabolique (Bhargava et al., 2004; Eriksson et al., 2003; Péneau et al., 2017; Sabo et al., 2017; Wadsworth et al., 2005).

Suivant la courbe d'évolution de l'IMC, on pourrait se demander si certaines combinaisons de ces indicateurs sont associées différemment au risque ultérieur d'obésité. Selon Rolland-cachera et Péneau, deux principales courbes d'IMC peuvent être qualifiées comme à « haut risque d'obésité » (Rolland-Cachera & Péneau, 2013). D'une part, une courbe d'évolution d'IMC marquée par un IMC élevé à tout âge ([Figure 3B](#)) et de l'autre une courbe d'évolution d'IMC caractérisée par un IMC faible au moment du pic d'adiposité suivi d'un rebond précoce et d'une augmentation ultérieure rapide de l'IMC ([Figure 3A](#)). La première correspondrait aux individus dis « métaboliquement sains » et l'autre serait associée aux maladies coronariennes et à la résistance à l'insuline (Bhargava et al., 2004; Eriksson et al., 2003). Plusieurs facteurs au début de la vie pourraient expliquer les différentes courbes de croissance et des recherches sont nécessaires pour mieux les caractériser.

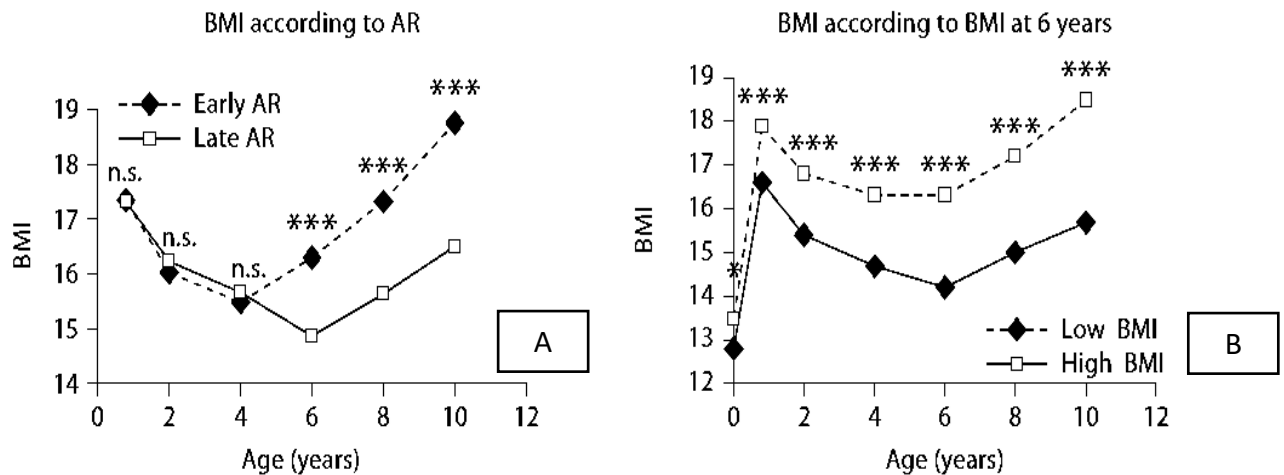


Figure 3: Comparaisons des courbes d'évolution d'IMC associées à l'âge au rebond d'adiposité et à l'IMC à 6 ans à partir des données de la cohorte ELANCE (n = 104 sujets).

Figure a : rebond précoce (<6 ans) vs rebond tardif (≥ 6 ans). Figure b : IMC faible à 6 ans plus IMC élevé à 6 ans (Rolland-Cachera & Péneau, 2013).

Synthèse et conclusion

Le moment et l'amplitude au pic et au rebond d'adiposité sont associés à plusieurs paramètres délétères de santé plus tard dans l'enfance et à l'âge adulte. L'état de l'art atteste de l'importance de connaître les déterminants de ces prédicteurs de la santé ultérieure et de comprendre les mécanismes physiologiques en cause.

1.3. Facteurs associés à la courbe d'évolution de l'IMC chez les enfants

L'étiologie du surpoids et de l'obésité est complexe et multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque précoce du surpoids et de l'obésité ont été décrits dans la littérature, comme un statut socio-économique des parents moins favorisés, le tabagisme pendant la grossesse et le surpoids ou l'obésité maternelle en début de grossesse (Baidal et al., 2016; Brisbois et al., 2012; Monasta et al., 2010). Les déterminants de l'âge et l'IMC au pic et au rebond sont encore mal connus, même si ces dernières années, des études ont mis en exergue un ensemble de facteurs

pré- et postnataux précoces, modifiables ou non, associés au pic et au rebond d'adiposité (*Annexe 2*).

1.3.1. Facteurs pré- et périnataux

La corpulence des parents principalement l'IMC maternel a été reconnu comme le meilleur prédicteur du rebond précoce de l'enfant (Ip et al., 2017; Péneau et al., 2016).

Dans une étude réalisée sur la cohorte *Project VIVA*, Aris et al. ont étudié si le statut socioéconomique des parents, l'allaitement, la prise de poids gestationnel, le tabagisme pendant la grossesse, le sexe et l'origine ethnique étaient associés à l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité des enfants (Aris et al., 2018a). D'après cette étude, les filles auraient un âge au rebond d'adiposité plus précoce avec une valeur d'IMC plus faible au pic et au rebond d'adiposité. De plus, un niveau d'études plus élevé des parents était associé à une amplitude plus faible au moment du pic et du rebond d'adiposité. La non-initiation à l'allaitement était associée à un âge au rebond plus précoce (-3,4 [-6,8 ; -0,02] mois). L'étude de Pour et al., a montré une différence significative des courbes d'évolution de l'IMC des enfants en fonction du statut migratoire de leurs parents. Dans cette étude, une association entre l'initiation à l'allaitement maternel et le rebond d'adiposité précoce a aussi été mise en évidence. Concernant l'allaitement maternel, les résultats de la littérature semblent hétérogènes. Certaines études ne trouvent aucune association entre la durée d'allaitement et les courbes d'évolution de l'IMC des enfants (Estévez-González et al., 2016) alors que d'autres montrent des associations positives. Jensen et al. ont constaté que les enfants allaités plus longtemps ou exclusivement présentaient un âge au pic plus précoce (-0,05 [-0,07, -0,03] mois) (Jensen et al., 2015) alors que, Wu et al. suggérait qu'une durée d'allaitement supérieure à 5 mois retardait l'apparition du pic et du rebond d'adiposité (Wu et al., 2017).

De même, le tabagisme pendant la grossesse était associé à un IMC au rebond plus élevé (0,3 [0,1 ; 0,5] kg/m²) dans l'étude *Project VIVA* (Aris et al., 2018a).

1.3.2. Facteurs génétiques

Il existe une forte composante génétique dans le développement de l'obésité. Selon les études, environ 40 à 80% de la variabilité interindividuelle liée à l'IMC est attribuable à des facteurs génétiques (Heymsfield & Wadden, 2017; Visscher et al., 2012; Zaitlen et al., 2013). Cette héritabilité varierait selon l'âge. Une étude suggère que l'héritabilité deviendrait progressivement plus forte au cours de l'enfance (Haworth et al., 2008), se stabiliserait et ensuite diminuerait à un grand âge (Korkeila et al., 1991).

Les premiers travaux ayant effectué des analyses d'association génome-entier avec l'IMC de l'adulte (GWAS) ont mis en évidence 32 variants génétiques fortement associés à l'IMC dont 16 sont associés à l'IMC dans les études chez l'enfant ou l'adolescent (Elks et al., 2010; Frayling et al., 2007; Loos et al., 2008; Speliotes et al., 2010; Willer et al., 2009). D'après Speliotes et al., ces 32 variants expliquaient 1,45% de la variation inter-individuelle d'IMC (Speliotes et al., 2010). Par la suite, une méta-analyse récente de GWAS chez environ 700 000 participants européens a identifié 941 SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) quasi-indépendants associés à l'IMC chez les adultes (Yengo et al., 2018). Cette étude montrait que ces SNPs expliqueraient environ 6% de la variance d'IMC dans un échantillon de la *Health and Retirement Study* (HRS) (Yengo et al., 2018). La liste de variants a ensuite été utilisée pour calculer un score de susceptibilité génétique à l'obésité. Elks et al., dans une méta-analyse de 4 cohortes européennes (*Cambridge Baby Growth Study* (CBGS), *Southampton Women's Survey* (SWS), EDEN, et *Barcelona*), ont démontré que le score de susceptibilité génétique chez l'adulte était progressivement associé dans l'enfance au poids, à la taille et à l'IMC (Elks et al.,

2014). Couto Alves et *al.*, a montré que le score de susceptibilité génétique à l'obésité chez l'adulte était associé à l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité mais pas à l'âge et l'IMC au pic d'adiposité (Couto Alves et al., 2019). Une autre étude menée auprès de plus de 1500 individus de l'étude australienne *Raine* a conclu que le score de susceptibilité génétique à l'obésité augmentait à la fois avec l'IMC et le taux de croissance tout au long de l'enfance (Warrington et al., 2013).

1.3.3. Facteurs environnementaux

Les expositions à certains polluants et perturbateurs endocriniens de la mère pendant la grossesse ont aussi été reconnues comme déterminants de la santé ultérieure de la descendance (Parasin et al., 2021). La majorité de ces études s'est intéressée à ces expositions en lien avec le poids de naissance ou le risque ultérieur d'obésité. Par exemple, des études montrent que les expositions prénatales plus élevées à des polluants, y compris atmosphériques, sont associées à un poids de naissance plus faible et un risque d'obésité plus élevé (X. Li et al., 2017; Pedersen et al., 2012; Zheng et al., 2019). Une méta-analyse et revue systématique a conclu que les polluants atmosphériques jouent un rôle critique dans l'obésité infantile (Parasin et al., 2021). Pour eux, ce résultat serait probablement dû à un dysfonctionnement métabolique à l'origine d'une augmentation de l'inflammation des tissus adipeux, au stress oxydatif, au risque accru de comorbidités chroniques, à une activité physique insuffisante et à une perturbation des mécanismes moléculaires (Parasin et al., 2021).

Certains travaux ont porté sur l'étude de l'association entre les expositions environnementales et l'IMC des enfants à différents âges. Une analyse reposant sur 1418 enfants de la cohorte *Project VIVA* a montré que l'exposition prénatale de la mère à des polluants atmosphériques était associée à un profil cardio-métabolique défavorable plus tard

mais pas aux z-scores d'IMC à 3 ans et 7 ans (Fleisch et al., 2017). Au sein d'une population exposée à des niveaux faibles de pollution atmosphérique, Fleisch et al. n'ont trouvé aucune association entre l'exposition à une pollution atmosphérique liée au trafic routier pendant la grossesse et les courbes d'évolution de l'IMC de la naissance jusqu'au milieu de l'enfance (Fleisch et al., 2019a). Bloemsma et ses collaborateurs ont trouvé qu'une exposition prénatale aux polluants atmosphériques liée au trafic comme PM_{2,5} et O₃, mais pas au bruit de la circulation ni aux espaces verts, était associée aux indicateurs d'adiposité entre 4 et 6 ans (Bloemsma et al., 2021). Dans cette étude, l'exposition aux PM_{2,5} dans le second trimestre de grossesse était associée à une augmentation du pourcentage de masse grasse tandis qu'une exposition aux PM_{2,5} dans le dernier trimestre était associée à une diminution du pourcentage de masse grasse et inversement pour l'exposition à O₃.

Concernant les perturbateurs endocriniens, une étude sur 500 paires mères-enfants de la cohorte RHEA en Grèce a montré une association positive entre l'exposition au bisphénol A au premier trimestre de grossesse et le z-score d'IMC à 4 ans chez les garçons, mais négative chez les filles (Vafeiadi et al., 2016). Yang et al. ont démontré que l'exposition aux phtalates pendant le dernier trimestre de grossesse influençait différemment les trajectoires d'IMC des garçons et des filles entre la naissance et 14 ans et que le bisphénol A n'était pas associé à la courbe de croissance des enfants (Yang et al., 2018). En effet, le tertile d'exposition le plus élevé était associé à la courbe d'évolution de l'IMC plus élevée chez les filles, alors que le premier ou le deuxième tertile d'exposition était associé à la courbe d'évolution de l'IMC la plus élevée chez les garçons. Une étude menée au sein de la cohorte EDEN a analysé l'association entre l'exposition maternelle aux phénols pendant la grossesse et le poids et la taille dans les 3

premières années de vie (Philippat et al., 2014). Ils ont mis en évidence une relation positive entre l'exposition aux parabènes et le poids de naissance qui persistait jusqu'à 3 ans.

1.3.4. Facteurs épigénétiques

L'épigénétique correspond à l'étude des mécanismes qui régulent l'expression génique sans modification de la séquence de l'ADN (Dupont et al., 2009). Dans les études épidémiologiques, on mesure les modifications épigénétiques principalement par la méthylation de l'ADN (Horvath, 2013a). La méthylation de l'ADN est un phénomène biologique qui consiste en l'ajout d'un groupement méthyle sur les résidus cytosines dans les dinucléotides CpG (cytosine-phosphate-guanine). L'analyse des associations en lien avec la méthylation de l'ADN (les variants épigénétiques à l'échelle du génome) est appelée EWAS « *Epigenome-wide study association* » (Leek & Storey, 2007). Ces dernières années, les preuves du lien entre les modifications épigénétiques et l'obésité et la santé métabolique chez l'homme se sont accumulées (Horvath et al., 2014, 2016; Perna et al., 2016).

La méthylation de l'ADN pourrait constituer un mécanisme biologique sous-jacent aux associations entre les facteurs précoces et l'évolution des courbes ultérieures d'adiposité. En effet, l'accélération de l'âge épigénétique qui est la différence entre l'âge épigénétique estimé et l'âge réel, a été associée à plusieurs problèmes de santé, dont l'obésité chez les adultes (Horvath et al., 2014). Plus récemment, à partir de la méthylation de l'ADN du sang du cordon, il est désormais possible de déterminer l'âge gestationnel épigénétique. La différence entre cet âge épigénétique estimé et l'âge gestationnel clinique, est appelée l'accélération de l'âge gestationnel. Khouya et al., ont montré qu'une accélération plus élevée de l'âge gestationnel était associée à un poids de naissance (0,1 [0,1 ; 0,2] semaines), une taille de naissance (0,4 [0,2 ; 0,7] semaines) et un périmètre crânien (0,2 [0,1 ; 0,4] semaines) plus élevés. Une autre

étude, menée au sein de la même population, a montré des associations significatives entre l'accélération de l'âge gestationnel et les courbes d'évolution de poids et de taille de la naissance jusqu'à l'âge de 10 ans (Bright et al., 2019). Dans cette étude, une association positive a été trouvée entre l'accélération de l'âge gestationnel et le poids, cette association diminuait jusqu'à s'inverser à 5 ans pour le poids ; de même, une association positive a été montrée entre l'accélération de l'âge gestationnel et la taille qui s'inversait à partir de 8 ans (Bright et al., 2019). Enfin, l'accélération de l'âge gestationnel était associée à un IMC plus faible à l'âge de 10 ans, uniquement chez les filles.

L'accélération de l'âge gestationnel épigénétique pourrait marquer le début d'une dynamique d'évolution de la masse grasse plus ou moins accélérée chez l'enfant, et ainsi prédire l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité ; mais à ce jour, ces associations n'ont pas encore été explorées.

1.3.5. Autres facteurs biologiques

Plusieurs facteurs biologiques sont liés à la croissance postnatale. Ces facteurs interviennent à différents niveaux du développement de l'enfant depuis la période pré-conceptionnelle.

Des hormones telles que la leptine sont probablement impliquées dans ce phénomène de programmation, et la mesure de leurs niveaux dans le sang du cordon aiderait à prédire l'évolution de l'adiposité de l'enfant. Mesurée dans le sang du cordon, la leptine a été reconnue comme étant marqueur de masse grasse néonatale, et est impliquée dans la croissance précoce (Taine et al., 2020). Des faibles taux de leptine dans le sang du cordon ont été associés à une adiposité plus faible à la naissance (K. K. L. Ong et al., 1999), à une prise de poids plus rapide pendant la petite enfance (Chaoimh et al., 2016; Taine et al., 2020) ainsi qu'à un IMC et

une adiposité plus élevés à 3 et 5 ans (Boeke et al., 2014; Mantzoros et al., 2009; Meyer et al., 2018). D'autres facteurs biologiques comme l'IGF-1 (*insulin-like growth factor*), l'IGF-2, l'adiponectine et la ghréline du sang du cordon ont aussi été mis en lien avec la croissance postnatale des enfants (Klok et al., 2007; D. L. Zhang et al., 2018).

Ces facteurs biologiques pourraient constituer des mécanismes sous-jacents explicatifs ou des marqueurs du lien entre les expositions précoces et l'évolution des courbes de l'IMC.

Synthèse et conclusion

Il existe plusieurs déterminants connus et confirmés du moment et de l'amplitude au pic et au rebond d'adiposité pendant l'enfant. Cependant, les mécanismes physiologiques sous-jacents restent encore mal compris.

1.4. Objectifs

Dans ce contexte, l'objectif principal de cette thèse est d'identifier des facteurs précoces associés à l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité des enfants de la cohorte de naissance EDEN afin d'apporter des arguments en faveur de la programmation précoce de l'obésité. Cette thèse porte sur les données de la cohorte mère- enfant EDEN qui sera décrite en premier lieu. Puis, la méthode de modélisation des courbes d'évolution de l'IMC et d'estimation de ses paramètres clés sera détaillée. L'objectif principal de cette thèse se découpe en 4 objectifs spécifiques, en lien avec les paramètres de la courbe d'évolution de l'IMC, tels que schématisés sur la *Figure 4*:

- Étudier le rôle des caractéristiques parentales et néonatales et la susceptibilité génétique à l'obésité,
- Examiner le rôle de la leptine mesurée dans le sang du cordon,

- Explorer l'association avec les expositions maternelles aux polluants, en tenant compte du contexte social de vie,
- Analyser les associations avec l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique.

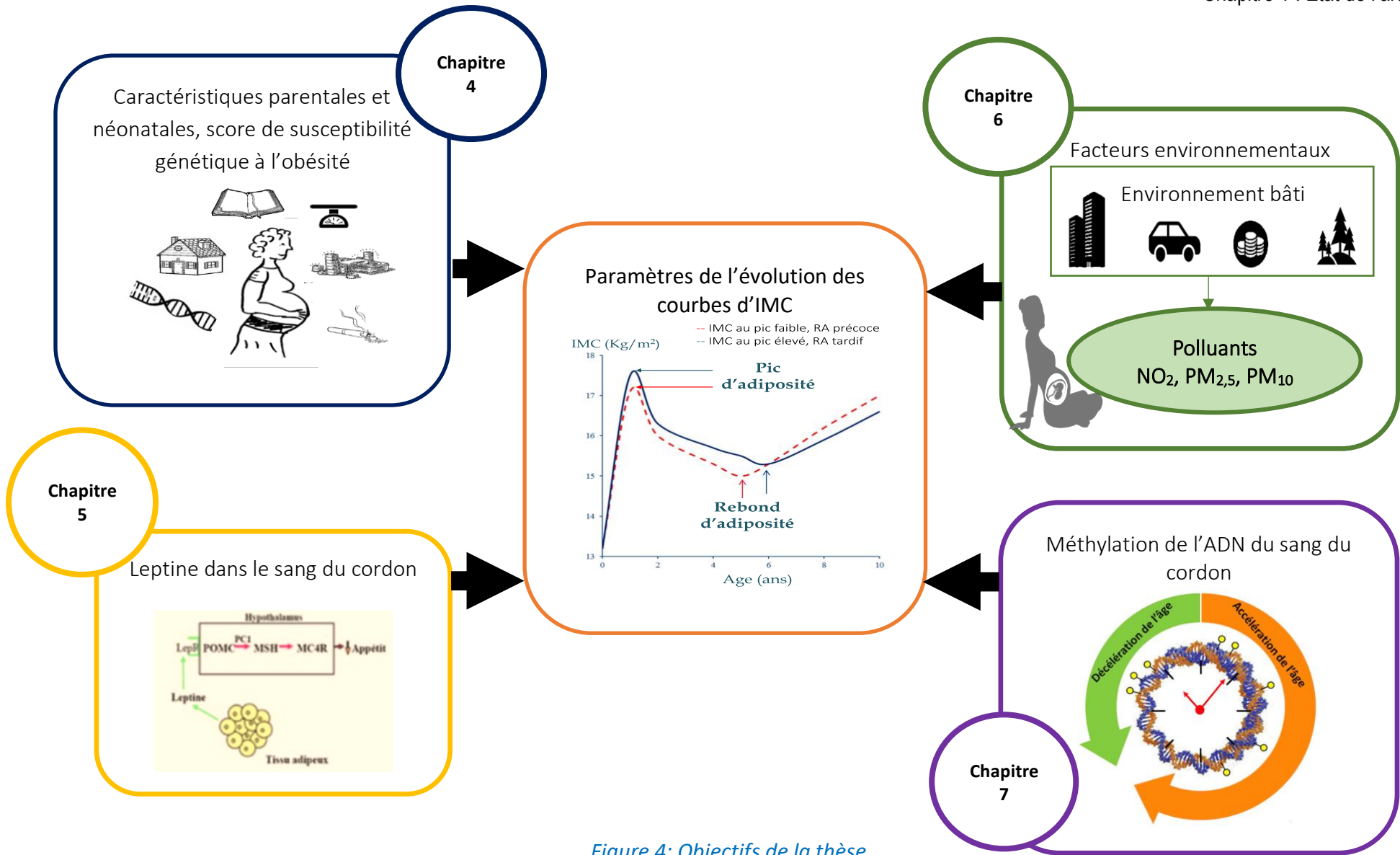


Figure 4: Objectifs de la thèse

CHAPITRE 2 : POPULATION D'ETUDE ET METHODES D'ANALYSE

2.1. Cohorte mère-enfant EDEN

L'étude sur les déterminants pré et postnatals de la santé et du développement de l'enfant (EDEN) est une étude prospective en population française (Heude et al., 2016). C'est une enquête épidémiologique longitudinale a été approuvée en 2002 par le comité consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Kremlin-Bicêtre (CCPPRB), et par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL). Les deux parents des enfants inclus dans cette étude ont donné leurs consentements écrits à l'inclusion dans l'étude pour leur propre participation et pour la participation de leur enfant à l'accouchement.

2.1.1. Objectif

L'objectif général de l'étude mère-enfant EDEN était d'évaluer les déterminants prénataux et postnatals de la croissance, de la santé et du développement de l'enfant, ainsi que les mécanismes sous-jacents. Pour cela, elle s'intéresse à trois fenêtres clés du développement de l'enfant pour fournir des preuves de l'enchaînement des événements et de déduire des potentiels liens de causalité :

- **La période fœtale** : chez la femme enceinte et le fœtus, explorer les relations et/ou interactions potentielles entre les facteurs d'expositions maternels et l'état de santé de la mère pendant la grossesse, le développement du fœtus à partir des données échographiques obstétricales recueillies pendant la grossesse.
- **La période post-natale précoce** : évaluer les relations entre des facteurs d'exposition et de santé maternels et des marqueurs du développement fœtal mis en lien avec l'état de santé du nouveau-né et du petit enfant.

- **L'enfance** : étudier les déterminants de l'état de santé du jeune l'enfant, de son développement cognitif, psychomoteur, et comportemental et leurs effets à long terme sur les phénotypes intermédiaires associés aux maladies chez l'adulte.

2.1.2. Recrutement et suivi

L'inclusion des femmes enceintes a été réalisée entre 2003 et 2006 dans les services d'obstétrique et de gynécologie des centres hospitalo-universitaires de Nancy et Poitiers. Les femmes invitées à participer étaient celles qui se présentaient dans ces maternités pour leur première visite prénatale, avant la 24^{ième} semaine d'aménorrhée (SA). Les femmes enceintes de jumeaux ou de triplets, âgées de moins de 18 ans, avec un diagnostic connu de diabète avant la grossesse, ne sachant pas lire ou écrire le français, ou ayant le projet de déménager en dehors de la région dans les 3 prochaines années, n'étaient pas éligibles. Parmi les 3758 femmes enceintes invitées à participer, 2002 ont été incluses dans l'étude, soit un taux de participation de 53%.

Les femmes incluses ont été suivies du premier semestre de leur grossesse jusqu'aux 11-12 ans de leur enfant. Les données ont été recueillies pour les paires « mère-enfant » à partir des dossiers médicaux ou à l'aide de questionnaires remplis par les parents, d'interviews ou examens cliniques (*Figure 5*).

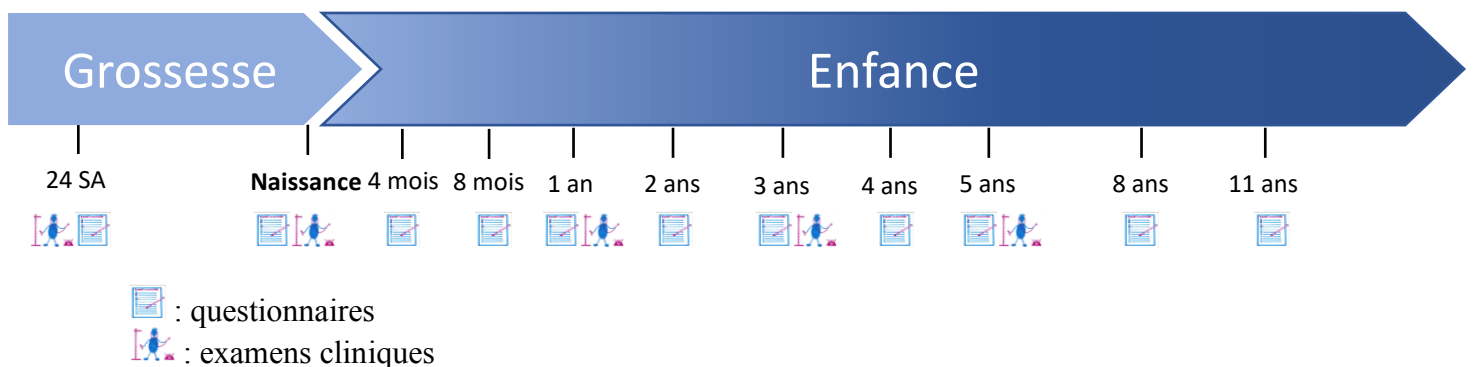


Figure 5: Recueil des données dans l'étude EDEN, de l'inclusion à l'âge de 11 ans

Plusieurs questionnaires ont été administrés : à l'inclusion, à la naissance, ainsi qu'à 4 mois, 8 mois, 1 an, 2 ans, 4 ans, 8 ans et 11-12 ans dans le but de collecter les informations sur la croissance des enfants, l'environnement familial et les habitudes alimentaires. De même, des examens cliniques et prélèvements biologiques ont été effectués à l'inclusion, chez la mère pendant la grossesse et à la naissance chez la mère et le nouveau-né. A 1 an, 3 ans et 5 ans, des examens cliniques, neuropsychologiques et moteurs ont été réalisés. A 5 ans, 66% des enfants nés dans la cohorte ont participé à cette étape de suivi. Ils n'étaient plus que 45% et 30% à 8 ans et 11–12 ans, respectivement.

2.2. Données utilisées dans le cadre de la thèse

Les données utilisées dans le cadre de cette thèse concernent la croissance de l'enfant, les caractéristiques maternelles et paternelles, les expositions fœtales et les mesures biologiques recueillies à différents moments du suivi. Ces variables ont été préalablement sélectionnées à partir d'une analyse de la littérature sur le sujet et après l'élaboration d'un DAG (*directed acyclic graph*), afin de garantir un ajustement minimal et approprié.

2.2.1. Données anthropométriques

A la naissance, le poids et la taille ont été recueillis. Le poids a été mesuré à l'aide d'une balance électronique (Terraillon SL 351) et la taille à l'aide d'une toise. Les z-scores customisés de poids de naissance ont été calculés au sein de l'équipe, selon la méthode développée par l'équipe de recherche EPOPé (équipe de recherche Inserm sur l'épidémiologie obstétricale, périnatale et pédiatrique) qui repose sur la méthode de Gardosi qui intègre une personnalisation (Ego et al., 2016; Gardosi et al., 1992). Cette approche « personnalisée », comme son nom l'indique, tient compte des facteurs physiologiques fœtaux (sexe et âge gestationnel) et maternels (poids, taille, parité, pays de naissance) propres à chaque enfant. Elle permet de caractériser au mieux

les retards de croissance intra-utérins parce qu'elle prend en compte les caractères physiologiques maternels et améliore ainsi l'identification des couples mère-enfant à risque. A partir de cette référence, les nouveau-nés ont été classés en trois catégories : petit pour l'âge gestationnel (PAG, $\leq 10^{\text{ème}}$ percentile), adapté pour l'âge gestationnel (AAG, $> 10^{\text{ème}}$ percentile à $\leq 90^{\text{ème}}$ percentile), et gros pour l'âge gestationnel (GAG, $> 90^{\text{ème}}$ percentile).

Le poids et la taille des enfants, disponibles de la naissance jusqu'à l'âge de 12 ans, ont été recueillis à partir des dossiers médicaux, des questionnaires de suivi, des carnets de santé et des examens cliniques. L'IMC à chaque âge a été calculé en divisant le poids (en kilogrammes, kg) par le carré de la taille (en mètres, m). Les enfants avaient en moyenne 10 mesures d'IMC (intervalle interquartile 5-13) de la naissance à 12 ans. Ces données ont permis de modéliser les courbes individuelles d'IMC, de prédire le pic et le rebond d'adiposité des enfants de la cohorte EDEN dont la méthodologie sera décrite dans le chapitre suivant.

2.2.2. Données socio-économiques et démographiques

Le centre de recrutement (Poitiers ou Nancy), le niveau d'études (en années) et les mesures anthropométriques des parents, le revenu familial (en 8 catégories), le statut tabagique de la mère (oui ou non) et l'âge de la mère à l'accouchement ont été recueillis à l'inclusion. Le poids (kg) et la taille (m) des parents ont été recueillis à l'inclusion lors d'une interview. L'IMC des parents a ensuite été calculé à partir du rapport poids sur taille au carré. La parité a été déduite du nombre d'accouchements antérieurs (nombre de grossesse de plus de 22 SA, sans compter les interruptions médicales de grossesse et en comptant un accouchement par enfant pour les grossesses multiples) renseignés dans le dossier obstétrical.

Le sexe de l'enfant a été recueilli à la naissance. L'estimation clinique de l'âge gestationnel a été réalisée au cours d'examen cliniques lors de visite médicale pendant la

grossesse. L'âge gestationnel à l'accouchement (en semaines complètes d'aménorrhée) a été déterminé à partir de la date des dernières règles déclarées par la femme si elle avait des cycles réguliers (Albouy-Llaty et al., 2011). Dans le cas contraire, une évaluation échographique précoce avec la longueur crânio-caudale ou le diamètre bipariétal a été utilisée. Lorsque l'écart entre la dernière période menstruelle et l'âge échographique était supérieur à 7 jours, l'estimation échographique a été utilisée. Les naissances prématurées (oui/non) ont été définies par des naissances avant 37 SA.

2.2.3. Données cliniques et biologiques

Les complications de la grossesse telles que le diabète gestationnel (oui ou non) et la prééclampsie (oui ou non) ont été collectées à partir du dossier obstétrical des mères.

Du sang du cordon de 1425 enfants a été prélevé, immédiatement après la naissance. Les échantillons de sang ont été centrifugés dans les 24 heures suivant la collecte et les sérums ont été conservés à -80°C. A l'aide d'une méthode immunologique multiplexée de type sandwich basé sur l'électro-chimioluminescence (ECL) V-PLEX Human Leptin Kit (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD, USA), le Centre National de Recherche Scientifique de Nice a analysé les échantillons de sang du cordon et mesuré le taux de leptine avec un seuil de sensibilité de 135 pg/ml (Retnakaran et al., 2019). Tous les échantillons étaient au-dessus de la limite inférieure de détection (LLOD) de 43 pmol/mL. Les coefficients de variation entre les séries étaient inférieurs à 20 %, ce qui est conforme aux recommandations américaines de la FDA (Food and Drug Administration) concernant les essais de liaison de ligands. Tous les tests ont été réalisés conformément aux instructions du fabricant.

2.2.4. Données génétiques

L'ADN du sang de cordon a également été extrait, puis amplifié en vue d'analyse de génotypage pour une liste de 27 polymorphismes (SNPs) génétiques précédemment identifiés comme majoritairement associés au risque d'obésité ultérieure (Elks et al., 2010). Ainsi le génotypage des SNPs candidats suivants a été réalisé : *NRXN3* (rs10146997), *MTCH2* (rs10838738), *SEC16B* (rs10913469), *PRKD1* (rs11847697), *MTIF3* (rs12016871), *CADM2* (rs7640855), *SLC39A8* (rs13107325), *TNNI3K* (rs1514175), *PTBP2* (rs1555543), *MC4R* (rs17782313), *NUDT3* (rs206936), *FLJ35779* (rs2112347), *MAP2K5* (rs2241423), *QPCTL* (rs2287019), *NEGR1* (rs2568958), *LRP1B* (rs2890652), *TMEM160* (rs3810291), *ZNF608* (rs4836133), *RPL27A* (rs4929949), *TMEM18* (rs6548238), *FTO* (rs9941349), *RBJ/POMC* (rs713586), *BCDIN3D/FAIM2* (rs7138803), *TRA2B/ETV5* (rs7647305), *FANCL* (rs887912), *BDNF* (rs925946), *TFAP2B* (rs987237). Ces génotypages ont été effectués sur une plateforme iPLEX (Sequenom), en collaboration avec K. Ong, au sein d'une équipe MRC (*Medical Research Council*) de l'unité d'épidémiologie à Cambridge ; dirigée par Nick Wareham. Un score génétique combiné de susceptibilité à l'obésité, équivalent à la somme d'allèles à risque portés (0, 1 ou 2 à chaque locus) a été construit. Ce score était disponible pour 1322 enfants de la cohorte EDEN, 1678 mères et 1241 pères d'enfants (de Lauzon-Guillain et al., 2017).

Un score génétique pondéré de risque d'obésité a également été calculé, en multipliant chaque allèle à risque par l'estimation de son association avec l'IMC de l'adulte obtenu préalablement par l'étude d'association pangénomique (GWAS) (Speliotes et al., 2010).

2.2.5. Données environnementales

Un ensemble de paramètres de l'environnement urbain et social de la mère pendant la grossesse a été évalué, par une approche de système d'information géographique (SIG)

incluant des indicateurs de pollution de l'air extérieur (dioxyde d'azote NO_2 , particules fines de $2,5 \mu\text{m}$ de diamètre, $\text{PM}_{2,5}$ et de $10 \mu\text{m}$ de diamètre, PM_{10}), indice de défavorisation sociale, indice de la quantité de végétation et densité de population (*Tableau 1*). Les données ont été recueillies sur la période de grossesse pour chaque mère à partir de l'adresse renseignée à l'inclusion.

Les expositions maternelles au NO_2 ont été obtenues par extraction des valeurs journalières du point de grille le plus proche de l'adresse de la mère en utilisant le modèle CHIMERE (Real et al., 2021). Il s'agit d'un modèle prédictif qui permet d'estimer les concentrations en polluants dans l'air ambiant à partir de données spatialisées sur les émissions de polluants, les conditions météorologiques, la configuration du bâti, l'occupation des sols, etc. Les prédictions sont réalisées de façon journalière sur une grille de résolution spatiale de 4 km. Les valeurs obtenues ont ensuite été moyennées sur toute la durée de la grossesse.

Les expositions prénatales aux $\text{PM}_{2,5}$ et PM_{10} ont été estimées avec un modèle hybride (Hough et al., 2021) en utilisant la même méthodologie que pour le NO_2 (extraction des valeurs journalières pendant la grossesse au point de grille le plus proche de l'adresse et ensuite moyenné sur la grossesse). Ce modèle est basé sur des données satellites de profondeur optique des aérosols, les mesures des stations de surveillance de qualité de l'air et un ensemble de prédicteurs spatialisés des concentrations en polluants (conditions météorologiques, occupation du sol, etc). Ces concentrations sont estimées à une échelle spatiale de 1km.

L'indice de végétation normalisé (NDVI : *Normalized Difference Vegetation Index*) est un indice calculé à partir d'une image satellite et donnant une indication sur la végétation d'une zone. L'indice vaut entre -1 et 1, 1 étant synonyme de forte végétation, 0 de forte bétonisation,

et -1 de neiges éternelles. Cet indice a été estimé dans une zone tampon de 100 m, 300 m et 500 m autour de l'adresse de naissance de chaque enfant, en été (moyenné sur les mois de juin à septembre) et en hiver (moyenné sur les mois de décembre à février), à partir d'images satellitaires (Robinson et al., 2017).

L'indice de défavorisation sociale (EDI : *European deprivation index*) a été construit à l'échelle de l'IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique » qui fait référence à la taille visée de 2 000 habitants par maille élémentaire) et correspond à un indicateur composite qui permet de mettre en évidence les disparités territoriales à partir de la situation socio-économique des ménages qui y habitent (Guillaume et al., 2016; Pornet et al., 2012). Les estimations des indices de défavorisation de l'année 2007 ont été utilisées étant donné qu'elles étaient les plus proches des dates de grossesse des mères de l'étude EDEN. L'indice de défavorisation sociale est classé en quintiles allant des moins désavantagés (Q1) au plus désavantagés (Q5).

La densité de population correspondant au nombre d'individus résidant dans un carré de 200 m de côté en 2010 a été obtenue à partir des données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). Cette valeur de densité par carreau de 200 m x 200 m a ensuite été multipliée par 25 afin d'obtenir le nombre d'habitants par km².

Tableau 1: Récapitulatif des indicateurs d'environnement urbain et des modèles d'estimation utilisées dans la cohorte mère-enfant EDEN

Indicateur	Modèle source		
	Modèle	Résolution spatiale	Résolution temporelle
NO ₂	CHIMERE (Real et al., 2021)	4 km	Journalière, 2002-2006
PM _{2,5} et PM ₁₀	Hybride (Hough et al., 2021)	1 km	Journalière, 2002-2006

Indice de végétation (NDVI)	Satellite LANDSAT	30 m	Une valeur tous les 15 jours environ, 2002-2006
Indice de défavorisation (EDI)	Inserm	IRIS	Une valeur en 2007
Densité de population	INSEE	Commune	Une valeur en 2010

2.2.6. Données épigénétiques : méthylation du sang du cordon

La méthylation de l'ADN dans le sang du cordon dans EDEN a été analysée dans le cadre du projet collaboratif international MeDALL (Mensink-Bout et al., 2022). Des échantillons de sang de cordon ombilical ont été prélevés chez tous les participants consentants de la cohorte. L'ADN de ses échantillons de sang a été extrait à l'aide du kit sanguin QIAamp (Qiagen ou protocoles équivalents), suivi d'une concentration par précipitation à l'aide de GlycoBlue (Ambion). La concentration d'ADN a été déterminée par mesure Nanodrop et quantification Picogreen. 500 ng d'ADN ont été convertis au bisulfite à l'aide du kit de méthylation d'ADN EZ 96 (Zymo Research), selon le protocole standard du fabricant. Les données de méthylation de l'ADN ont été prétraitées dans R avec le package Bioconductor Minfi, en utilisant les fichiers IDAT originaux extraits du scanner HiScanSQ (Aryee et al., 2014). Les échantillons ont été exclus en cas de faible efficacité de coloration, de faible efficacité d'extension de base unique, de faible efficacité d'extraction de l'ADN des sondes après extension de base unique, de mauvaise performance d'hybridation, de mauvaise conversion au bisulfite et de forte coloration des sondes de contrôle négatif. Au total, 16 échantillons ont été exclus en raison de leur mauvaise qualité et 24 échantillons en raison d'un mélange apparent d'échantillons. Finalement, il restait 161 échantillons.

Le niveau de méthylation de l'ADN de chaque CpG a été calculé comme le rapport de l'intensité des signaux fluorescents des allèles méthylés sur la somme des allèles méthylés et non méthylés. Ce rapport permet de calculer la β -value qui représente le pourcentage de

méthylation du site CpG dans les cellules étudiées. Elle est comprise entre 0 pour un site CpG non méthylé et 1 pour un site CpG totalement méthylé.

2.3. Traitement statistique des données manquantes

Afin de réduire le biais de sélection potentiel, nous avons utilisé des techniques d'imputation multiple pour traiter les données manquantes sur les variables d'ajustement et d'exposition. Cette méthode repose sur l'hypothèse que les données étaient manquantes au hasard. Le pourcentage de données manquantes de chaque variable et le modèle d'imputation utilisé sont présentés en [Annexe 3](#). En utilisant la méthode FCS (fully conditional specification), nous avons généré plusieurs bases de données imputées puis combiné les estimations des différentes bases selon les règles de Rubin qui tiennent compte de l'incertitude liées aux données imputées (Bartlett et al., 2015). Nous avons inclus dans la procédure les variables auxiliaires permettant de prédire au mieux les données manquantes des covariables. Par exemple, les scores de susceptibilité génétique à l'obésité des parents ont été utilisés pour imputer les scores des enfants lorsque ceux-ci étaient manquants. Avec l'imputation multiple, les analyses principales ont porté sur les échantillons de 1713 et 1415 enfants, respectivement pour les analyses avec le pic et le rebond d'adiposité.

Toutes les analyses de cette thèse ont été réalisées avec les logiciels SAS v9.4 (SAS, Cary, NC, on an AIX 7.1 platform) et R v3.5.1.

CHAPITRE 3 : Modélisation des courbes d'évolution de l'IMC, estimation du pic et du rebond

3.1. Les différentes méthodes de modélisation

La modélisation de la courbe d'IMC est très complexe car non linéaire. Ainsi, plusieurs méthodes différentes ont été utilisées dans la littérature pour y parvenir.

La méthode de référence pour l'estimation du pic et du rebond d'adiposité est la méthode visuelle (Rolland-Cachera et al., 1984). Comme son nom l'indique, elle repose sur l'identification visuelle du pic et du rebond. Pour cela, il faudrait un suivi minutieux avec des mesures répétées à des intervalles de temps courts. Dans ce contexte, la méthode visuelle est difficile à mettre en œuvre dans le cadre d'une enquête épidémiologique portant sur un grand nombre d'enfants, comme c'est le cas dans l'étude EDEN.

A notre connaissance, il n'existe pas de méthodes statistiques de référence pour estimer le pic et le rebond d'adiposité. Les travaux du stage de Nar Diop, encadré par Jérémie Botton et Barbara Heude ont permis d'évaluer différentes méthodes : le modèle de Jentsch-Bayley adapté, deux modèles de rupture de pente et le modèle de polynôme de degré 3. Ces quatre approches ont permis d'estimer l'âge au rebond d'adiposité au sein de l'étude CECA (Péneau et al., 2017) et ont été comparées à une estimation visuelle disponible dans cette étude, prise comme référence. Ces résultats, antérieurs à ma thèse n'ont pas fait l'objet de publication, mais sont résumés très brièvement ci-après.

Le modèle de Jentsch-Bayley est une méthode indirecte qui consiste à modéliser séparément le poids et la taille à partir d'un modèle non linéaire à effet mixte puis à en déduire une fonction de l'IMC (Botton et al., 2014). Les 2 modèles de rupture de pente dont l'un imposait une pente initiale nulle et l'autre avec une pente non nulle avant et après le rebond correspondent à des modèles linéaires par morceau permettant d'identifier le moment du changement de la vitesse d'IMC (Brilleman et al., 2017). Le modèle de polynôme de degré 3

correspond à un modèle linéaire avec un effet aléatoire sur l'intercept et la pente (Sovio et al., 2011). La méthode du polynôme de degré 3 présentait la meilleure corrélation avec la méthode de référence avec une estimation de la moyenne et de l'écart-type également la plus proche.

J'ai repris également ces différentes méthodes statistiques susmentionnées aux données d'IMC de la cohorte EDEN, mais sans pouvoir la comparer à la méthode visuelle de référence. Les résultats en termes de moyenne et d'écart-type de l'âge au rebond d'adiposité étaient cohérents avec ceux du travail de Nar Diop. J'ai donc utilisé l'approche par polynôme de degré 3 pour modéliser les courbes d'évolution de l'IMC des enfants de la cohorte EDEN et estimer le pic et le rebond d'adiposité.

3.2. Écriture du modèle de polynôme de degré 3

A l'aide du package « NLME » sous le logiciel R (v3.5.1), j'ai modélisé les courbes individuelles d'IMC sur deux périodes clés pour estimer le pic et le rebond d'adiposité. L'unique critère d'inclusion était d'avoir au moins 3 mesures par individu sur la période considérée.

La méthode de modélisation utilisée a été inspirée de celle élaborée par Sovio et ses collaborateurs (Sovio et al., 2011) qui proposait un modèle linéaire polynômial de degré 3 avec un intercept et une pente aléatoire. J'ai modélisé le logarithme de l'IMC pour approcher la normalité et permettre à l'algorithme de converger. A ce modèle, j'ai ajouté un effet aléatoire aux termes quadratique et cubique et j'ai ensuite comparé mon modèle à celui de Sovio et *al.* Les résultats du test du rapport de vraisemblance ont montré une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$), soulignant l'importance d'ajouter ces termes aléatoires au modèle.

L'écriture du modèle général appliqué pour un individu i à un temps t , quelle que la soit la période considérée, est la suivante :

$$\log(\text{IMC}_{it}) = \sum_{j=0}^3 \beta_j \text{Age}_{it}^j + \sum_{j=0}^3 b_{ji} \text{Age}_{it}^j + \varepsilon_{it}$$

Avec:

- $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ et β_3 , les paramètres pour les effets fixes,
- b_{0i}, b_{1i}, b_{2i} et b_{3i} , les estimations des paramètres pour les effets aléatoires sur les coefficients polynomiaux pour chaque individu,
- ε_{it} , le terme d'erreur supposés être normalement distribués et indépendants.

La modélisation a été réalisée séparément chez les filles et chez les garçons. Les différents paramètres obtenus ont permis de fournir une équation et donc une courbe logarithmique de l'IMC pour chaque individu. J'ai utilisé cette équation pour déduire le pic et le rebond d'adiposité comme décrit ci-après.

3.3. Détermination du pic d'adiposité

Pour estimer le pic d'adiposité, j'ai utilisé les données d'IMC recueillies entre 3 jours et 2 ans. Les données des premiers jours de vie ont en effet été exclues afin d'éviter la période de perte de poids néonatale précoce, et celles après 2 ans afin d'éviter un éventuel rebond d'adiposité très précoce. Sur cette période, le nombre moyen de mesures d'IMC par enfant était de 11 (Interquartile=9-20).

Le pic d'adiposité était atteint lorsque la vitesse de la courbe logarithmique de l'IMC s'annulait ($[\log(\text{IMC})]'=0$) et que son accélération devenait négative ($[\log(\text{IMC})]''<0$) (Figure 6). Parmi les 1716 enfants de la cohorte EDEN, ayant plus de 3 mesures d'IMC entre 3 jours et 24 mois, 1713 avaient un pic d'adiposité disponible dont 825 filles.

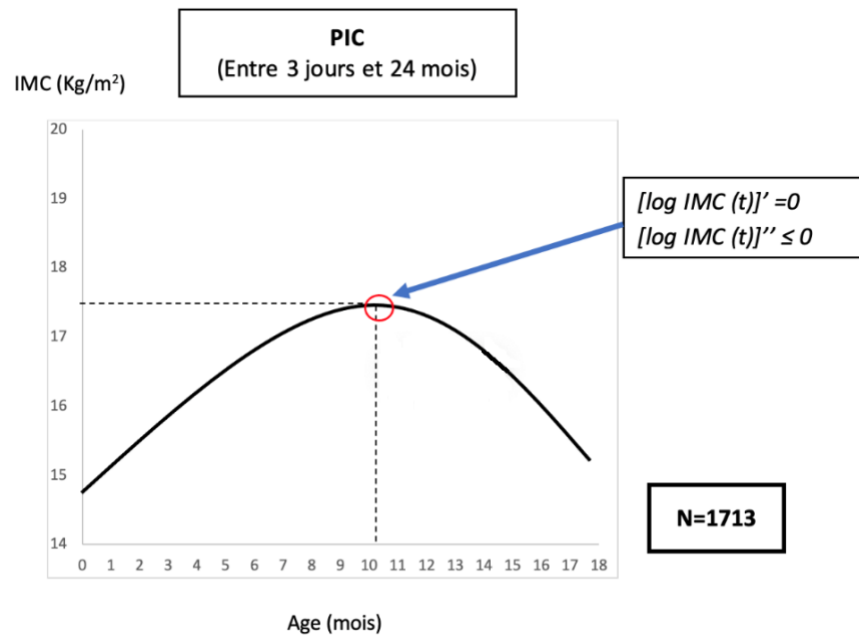


Figure 6: Illustration de la méthode d'estimation du pic d'adiposité.

Quelques résultats de ce processus de modélisation pour un échantillon aléatoire de 8 participants, dont 3 pour lesquels le pic n'a pas pu être estimé sont présentés dans la [Figure 7](#).

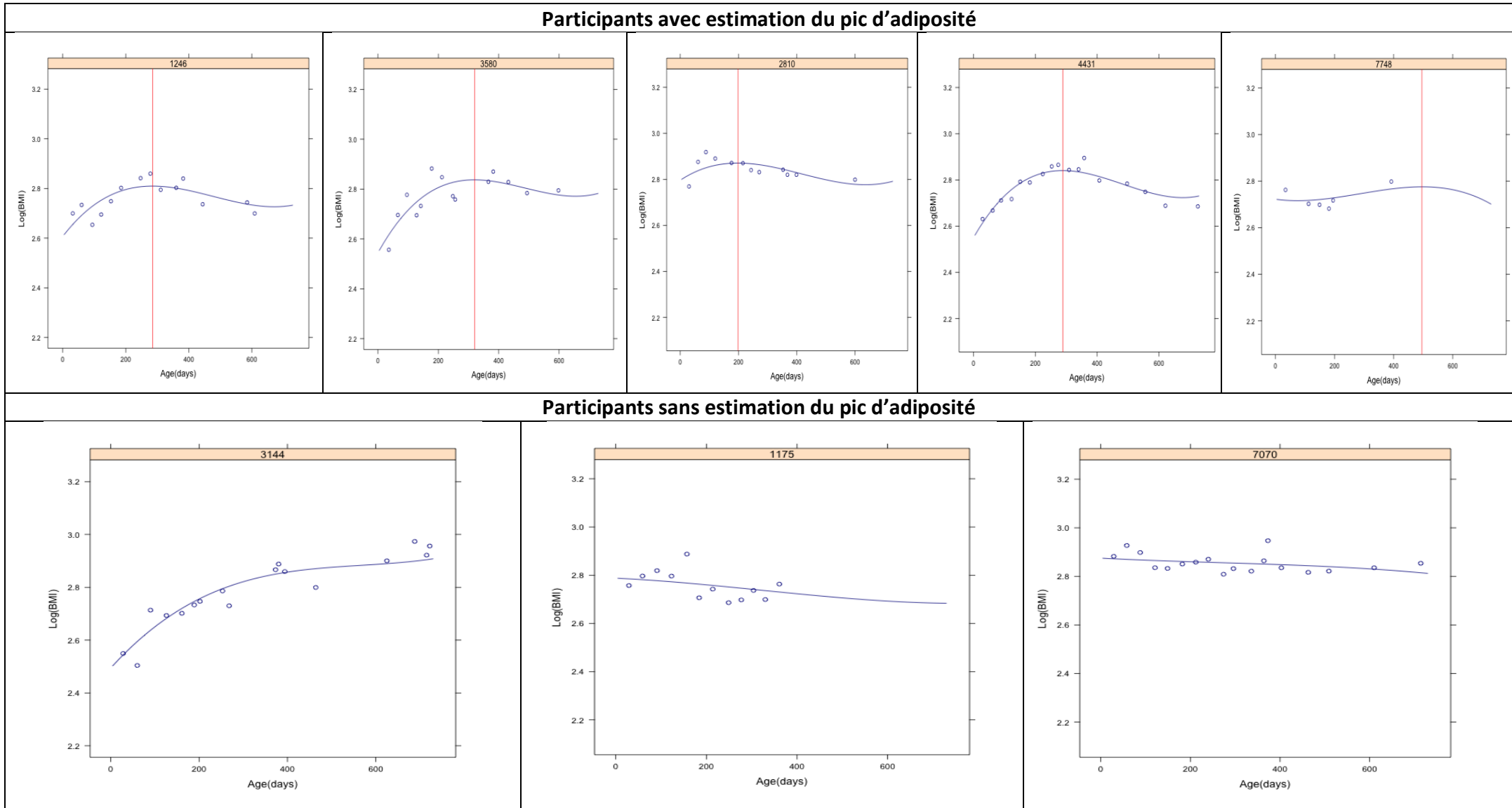


Figure 7: Résultats de la modélisation pour un échantillon aléatoire de 5 participants avec le pic estimé et 3 autres pour qui le pic n'a pas pu être estimé. Les points représentent les valeurs observées du log (IMC) en fonction de l'âge, les lignes bleues représentent les courbes individuelles d'IMC de 3 jours à 2 ans et les lignes rouges verticales le pic d'adiposité estimé

3.4. Détermination du rebond d'adiposité

Concernant l'estimation du rebond d'adiposité, j'ai utilisé toutes les mesures d'IMC après 18 mois pour m'abstenir de la période du pic d'adiposité. Les enfants avaient en moyenne 10 (interquartile=6-21) mesures d'IMC sur cette période.

De la même manière que le pic d'adiposité, le rebond d'adiposité a été obtenu à partir des dérivées première et seconde des courbes individuelles d'IMC (*Figure 8*). Le rebond correspondait au moment où la dérivée première s'annulait et la dérivée seconde devenait positive. Le rebond d'adiposité a été estimé pour 1415 enfants de la cohorte dont 669 filles, sur les 1425 enfants ayant au moins 2 mesures après 18 mois.

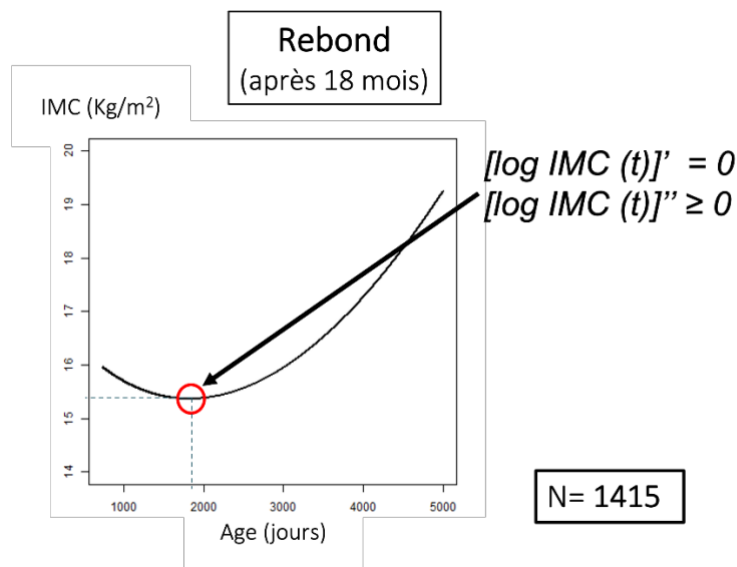
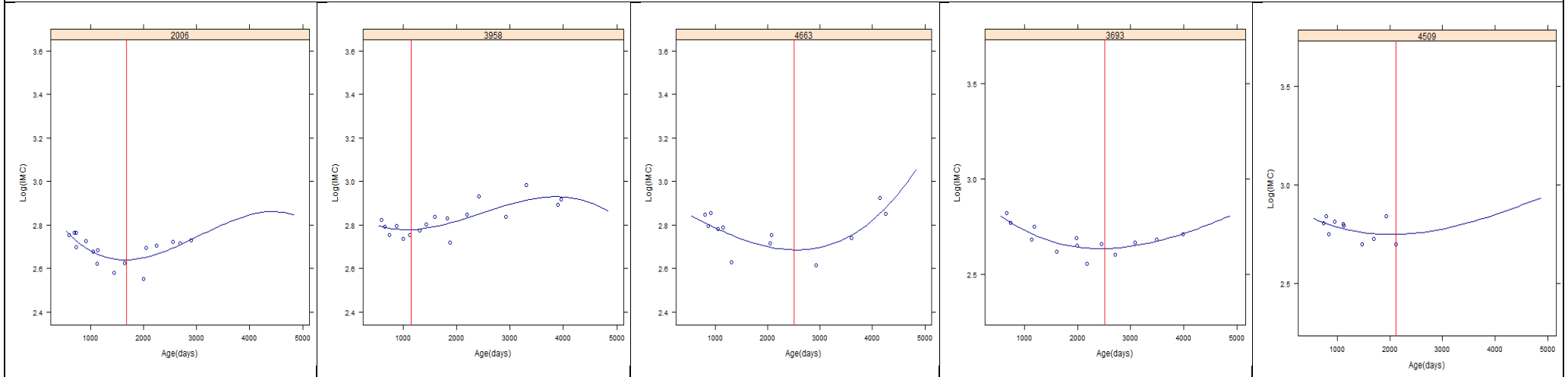


Figure 8: Illustration de la méthode d'estimation du rebond d'adiposité.

Quelques résultats de ce processus de modélisation et d'estimation du rebond d'adiposité pour un échantillon aléatoire de 10 participants, dont 5 n'ayant pas d'estimation du rebond sont présentés dans la *Figure 9*.

Participants avec estimation du rebond d'adiposité



Participants sans estimation du rebond d'adiposité

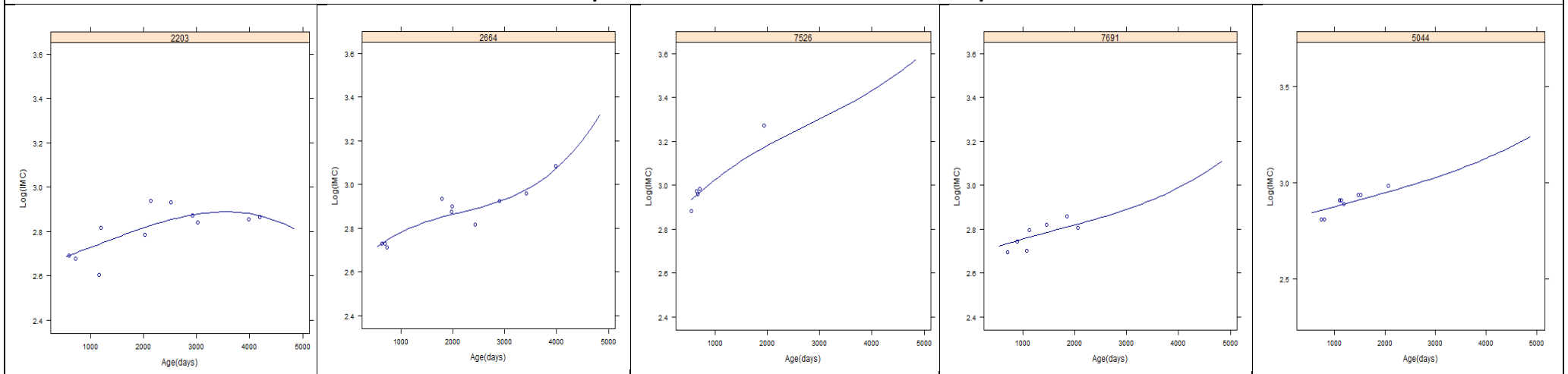
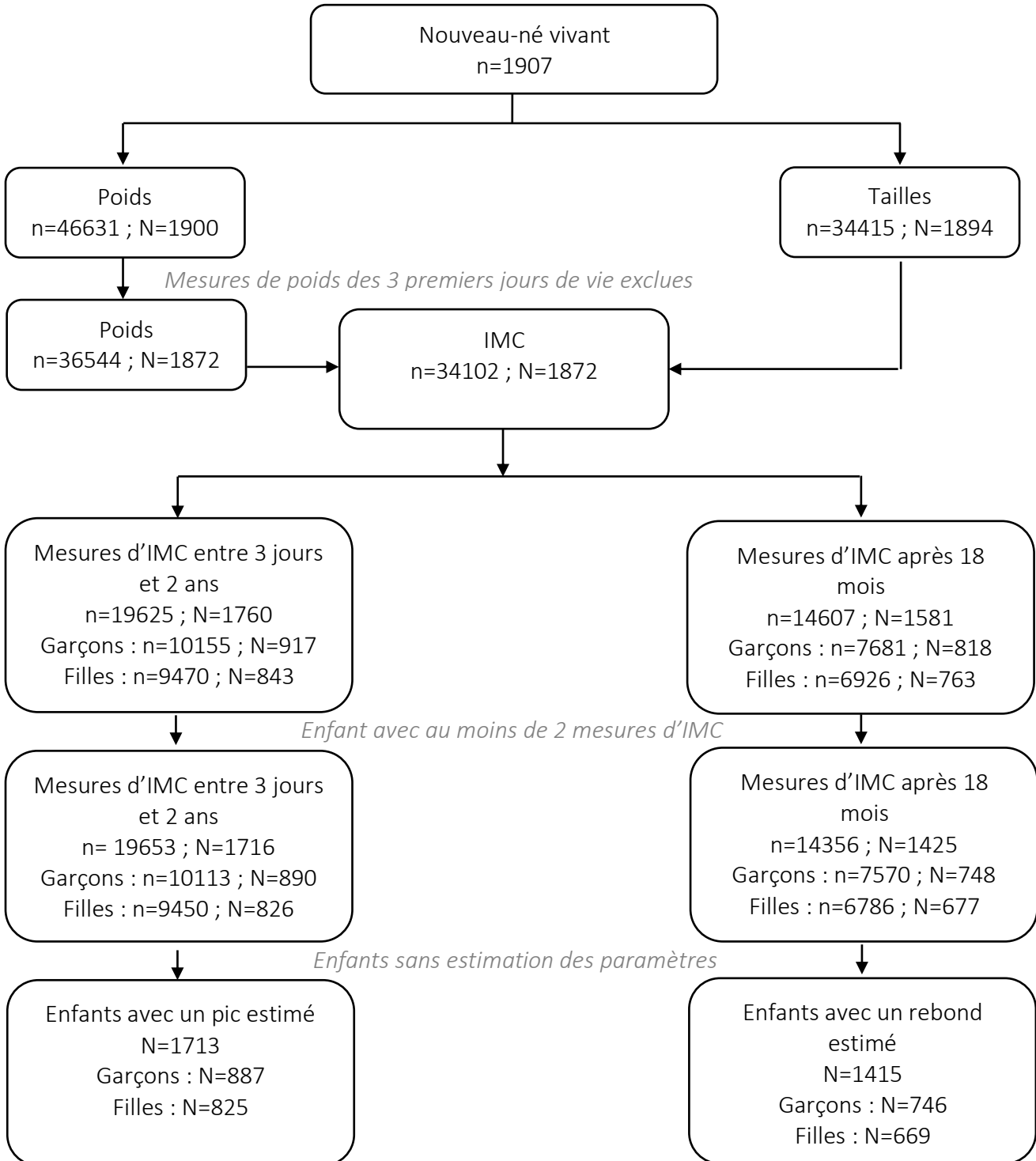


Figure 9: Résultats de la modélisation pour un échantillon aléatoire de 10 participants avec ou sans rebond estimé. Les points représentent les valeurs observées du log (IMC) en fonction de l'âge, les lignes bleues représentent les courbes individuelles d'IMC après 18 mois et les lignes rouges verticales le rebond d'adiposité estimé.

3.5. Résultats de la modélisation

Le diagramme de flux de données et populations utilisées pour ces estimations est détaillé dans la

Figure 10 ci-dessous.



n=Nombre de mesure ; N=nombre d'individus

Figure 10: Organigramme de la population incluse dans les modélisations des courbes d'évolution individuelles d'IMC et estimations du pic et rebond d'adiposité.

Chapitre 3 : Modélisation des courbes d'évolution de l'IMC, estimation du pic et du rebond

L'âge au pic moyen (SD) était de 304 (64) jours soit environ 10 (2,1) mois chez les filles et de 296 (57) jours soit environ 9,7 (1,9) mois chez les garçons ([Tableau 2](#)). L'IMC au pic d'adiposité moyen (SD) a été estimé à 17,3 (1,1) kg/m² chez les filles et de 17,7 (1,1) kg/m² chez les garçons. Chez les filles, l'âge moyen (SD) au rebond d'adiposité était de 1968 (519) jours soit 5,4 (1,4) ans et l'IMC moyen (SD) était de 15,3 (2,1) kg/m². Chez les garçons, l'âge moyen (SD) au rebond d'adiposité était de 2015 (481) jours soit 5,5 (1,3) ans et l'IMC moyen (SD), de 15,3 (1,1) kg/m².

Tableau 2: Tableau récapitulatif des moyennes (SD) de chaque paramètre en fonction du sexe

	Age au pic (mois)	IMC au pic (kg/m ²)	Age au rebond (ans)	IMC au rebond (Kg/m ²)
Filles	10 (2,1)	17,3 (1,1)	5,4 (1,4)	15,3 (2,1)
Garçons	9,7 (1,9)	17,7 (1,1)	5,5 (1,3)	15,3 (1,1)

L'âge et l'IMC au pic d'adiposité étaient statistiquement différents entre les filles et les garçons. Les filles avaient un âge au pic plus élevé (0,3 ; p=0,003) et un IMC au pic plus faible que les garçons (0,4 ; p<,0001). Les courbes moyennes d'IMC par sexe sont représentées dans la [Figure 11A](#). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre l'âge/IMC au rebond d'adiposité chez les filles et chez les garçons. Les courbes moyennes par sexe estimées à partir de la modélisation sont représentées dans la [Figure 11B](#). Nous avons défini le rebond d'adiposité précoce comme étant un rebond survenant avant le premier quintile de la distribution de l'âge au rebond d'adiposité (soit 4,4 ans).

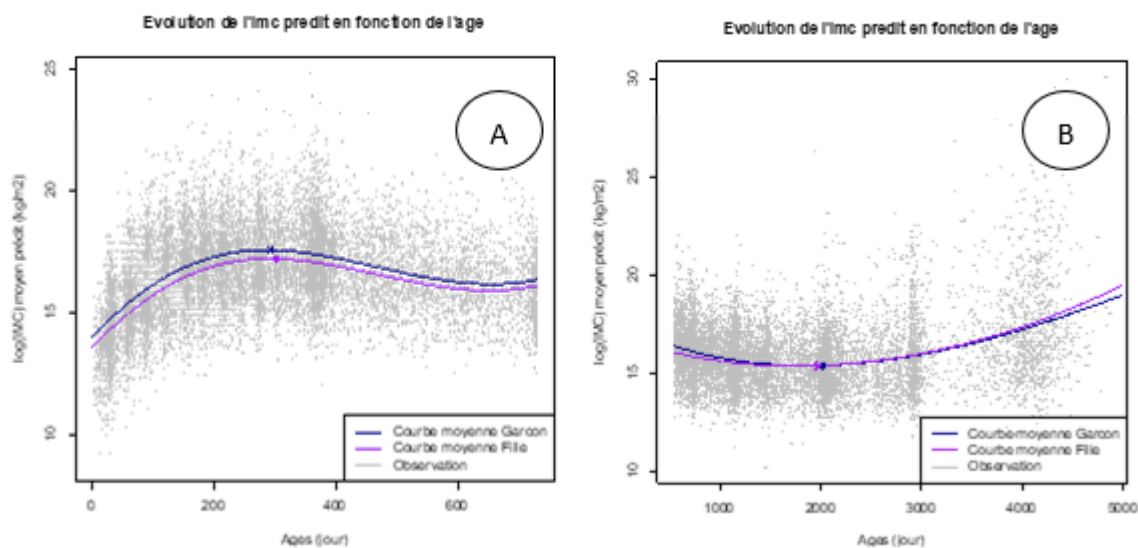


Figure 11: Courbes moyennes par sexe et nuages de point d'IMC entre 3 jours et 2 ans (A) et après 18 mois (B)

Parmi les enfants ayant un âge au rebond estimé, certains (N=302) avaient un âge au rebond d'adiposité estimé qui était supérieur à l'âge de dernière mesure de l'IMC. De même, 209 enfants avaient un rebond d'adiposité estimé sans avoir de mesure après 5 ans. Cette extrapolation du modèle pourrait engendrer des biais plus ou moins importants selon la question de recherche posée.

Nous avons réalisé une analyse de corrélation entre l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité à l'aide du test de corrélation de Pearson. Les résultats de l'analyse de corrélation sont présentés dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3: Résultats des analyses de corrélations entre l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité des enfants

	Age au pic	IMC au pic	Age au rebond	IMC au rebond
Age au pic	1	-0,18***	0,06*	0,06*
IMC au pic		1	0,08**	0,60***
Age au rebond			1	-0,26***
IMC au rebond				1

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

Il apparaît que l'IMC au pic d'adiposité est positivement et fortement corrélé à l'IMC au rebond d'adiposité ($r=0,6$). Une corrélation négative entre l'âge et l'IMC au pic ainsi qu'entre l'âge et l'IMC au rebond a été observée. L'âge au rebond était faiblement et positivement corrélé à l'IMC au pic ($r=0,08$). Cette relation entre l'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité a précédemment été décrite par Rolland-Cachera et Péneau (Rolland-Cachera & Péneau, 2013). Dans leur étude, elles avaient conclu qu'un IMC au pic d'adiposité est le plus souvent suivi d'un rebond d'adiposité précoce.

Synthèse et conclusion

La méthode de modélisation de la courbe de croissance par le polynôme de degré 3 utilisée correspondait à une amélioration d'une méthode existante afin d'obtenir une meilleure adaptation du modèle aux données individuelles. Les estimations individuelles obtenues ont été exploitées dans le cadre de ce travail de thèse mais également par plusieurs autres chercheurs et doctorants de l'équipe EARoH. De plus, la méthodologie d'estimation a été proposée au sein du consortium européen Longitools (Ronkainen et al., 2022), pour lequel j'ai rédigé une procédure opérationnelle standard (SOP : *standard operating procedure*) et fourni le script pour l'estimation du pic et du rebond d'adiposité ([Annexe 4](#)).

CHAPITRE 4 : Caractéristiques parentales et néonatales, susceptibilité génétique à l'obésité

Article issu de ce chapitre (*Annexe 5*) :

Disponible sur : <http://www.nature.com/articles/s41366-021-00847-w>





International Journal of Obesity (2021) 45:1802–1810
<https://doi.org/10.1038/s41366-021-00847-w>

ARTICLE

Epidemiology and Population Health



Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother–child cohort

Aminata Hallimat Cissé ¹ · Sandrine Lioret¹ · Blandine de Lauzon-Guillain ¹ · Anne Forhan¹ · Ken K. Ong ² · Marie Aline Charles¹ · Barbara Heude ¹

Received: 15 June 2020 / Revised: 21 April 2021 / Accepted: 27 April 2021 / Published online: 13 May 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2021. This article is published with open access

4.1. Contexte

Dans les premiers chapitres, nous avons montré l'importance du pic et du rebond d'adiposité vis-à-vis du risque de développer une obésité ultérieurement (Aris et al., 2017; Hof et al., 2013b; Silverwood et al., 2009b). Nous avons aussi montré l'importance de s'intéresser aux déterminants prénataux : à la fois d'un point de vue étiologique dans le contexte de la DOHaD et aussi dans un objectif de prévention précoce de l'obésité. Plusieurs déterminants prénataux et postnataux précoces de l'âge au rebond d'adiposité ont été identifiés dans la littérature. Des études s'intéressant aux déterminants pré-, périnataux et parentaux de la cinétique de la courbe de l'IMC ont montré que le niveau d'études des parents, en particulier le faible niveau d'études de la mère (<7 ans), était un facteur de risque important de rebond précoce (Aris et al., 2018a; Ip et al., 2017). Dans leur étude rétrospective, Péneau et *al.* ont examiné les déterminants de l'âge au rebond et ont signalé qu'une silhouette maternelle (IMC maximal atteint au cours de leur vie) plus importante était associée à un âge au rebond d'adiposité précoce chez les garçons et les filles, tandis que la silhouette paternelle était liée à un âge au rebond d'adiposité précoce chez les filles uniquement (Péneau et al., 2016). Concernant l'IMC au pic d'adiposité, peu d'études se sont intéressées aux déterminants de cet indicateur de la courbe d'évolution de l'IMC.

Le but de cette étude était donc d'examiner le rôle des caractéristiques parentales et néonatales et de la susceptibilité génétique à l'obésité sur l'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité des enfants. Nous avons émis l'hypothèse que les associations entre l'IMC au pic d'adiposité ou l'âge au rebond d'adiposité et les caractéristiques parentales et néonatales étaient indépendantes de la susceptibilité génétique à l'obésité et que ces indicateurs que sont

l'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité, pourraient être programmés par un ensemble de facteurs intervenant dès la grossesse.

4.2. Matériels et méthodes

4.2.1. Sélection de population

Deux échantillons distincts ont été considérés : l'échantillon d'enfants ayant un pic d'adiposité (N=1713) et celui de ceux ayant un rebond d'adiposité estimé (1415). Parmi les enfants ayant un pic d'adiposité estimé, 69,8 % (988) avaient des scores de susceptibilité génétique à l'obésité disponibles (Figure 12). Parmi les enfants ayant un rebond d'adiposité estimé, 69,2 % (1186) avaient des scores de susceptibilité génétique à l'obésité disponibles.

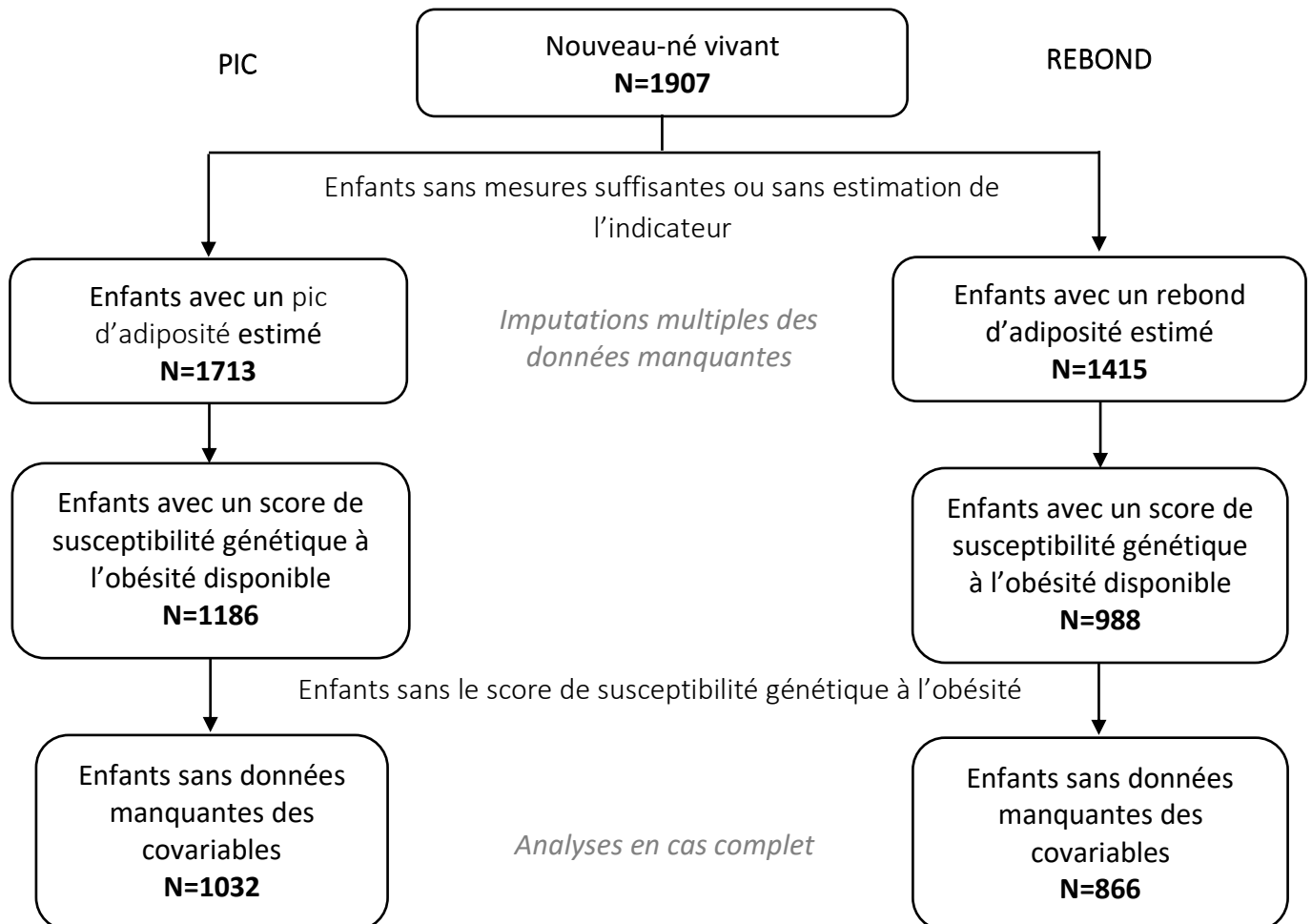


Figure 12: Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude.

4.2.2. Analyses statistiques

Les principales caractéristiques des populations étudiées ont été décrites avant toute imputation. Nous avons testé les différences entre les populations incluses et exclues à l'aide de tests du chi-2 pour les variables catégorielles et de test de Student pour les variables continues. Les associations entre les facteurs périnataux, le score de susceptibilité génétique d'obésité et l'IMC au pic d'adiposité ou l'âge au rebond d'adiposité ont été analysées à l'aide de modèles de régression linéaire multiple.

A partir des déterminants connus dans la littérature, nous avons réalisé un DAG pour sélectionner les variables d'ajustement (*Annexe 6*). Nous avons ensuite développé une approche hiérarchique pour répondre à notre question de recherche (*Figure 13*). Nous avons sélectionné les covariables et les avons regroupées et organisées de façon hiérarchique et chronologique : en commençant par les facteurs pré-conceptionnels jusqu'aux facteurs à la naissance. Dans cette approche, nous faisons l'hypothèse que les variables proximales ont un effet plus direct que les variables distales. La pertinence d'un facteur est alors évaluée dans le modèle dans lequel la variable a été introduite pour la première fois, sans chercher à interpréter la valeur du paramètre associé dans les modèles suivants (s'il y a lieu). Cette approche nous permet d'éviter que l'introduction de variables intermédiaires dans un modèle affecte l'interprétation de l'association entre les variables distales et la variable à expliquer de notre modèle.

Nous avons donc testé quatre modèles emboîtés successifs. Le modèle A incluait les variables les plus distales correspondant aux facteurs démographiques et socio-économiques (âge de la mère à l'accouchement, niveau d'études de la mère et du père), ainsi que le centre de recrutement ; le modèle B incluait en plus, les facteurs liés au risque d'obésité tels que le

score de susceptibilité génétique à l'obésité de l'enfant, l'IMC maternel et paternel; le modèle C incluait également des variables correspondant à l'environnement intra-utérin et prénatal (prise de poids gestationnelle et tabagisme maternel pendant la grossesse) ; le modèle D correspondait au niveau le plus proximal, avec l'inclusion des caractéristiques du nouveau-né (sexe, prématurité et z-score du poids de naissance). Un terme quadratique du z-score du poids de naissance a été également introduit afin d'ajuster une forme d'association non linéaire éventuelle.

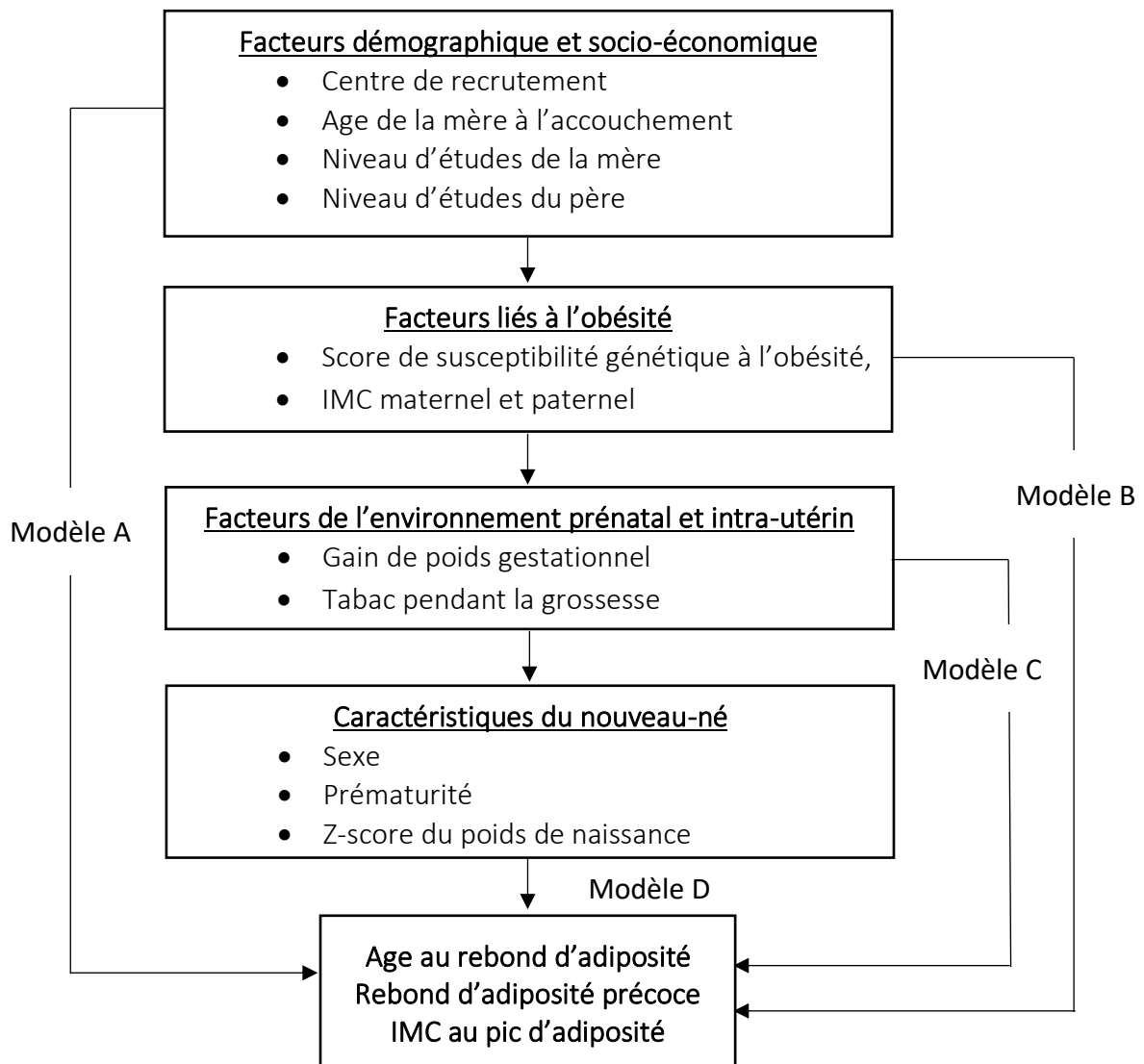


Figure 13: Schéma conceptuel des déterminants de l'âge au rebond d'adiposité et de l'adiposité précoce, élaboré pour la mise en œuvre des modèles de régression linéaire et logistique hiérarchiques (Adapté de (Matanda et al., 2014)).

Chapitre 4 : Caractéristiques parentales et néonatales, susceptibilité génétique à l'obésité

En analyse principale, nous avons effectué des analyses d'imputation multiple des données manquantes des covariables en utilisant la procédure détaillée précédemment, dans la partie « méthodes » (Chapitre 2). Les données manquantes de score génétique des enfants ont été imputées en utilisant le score génétique des deux parents.

Ensuite, afin d'évaluer l'effet éventuel du biais de sélection sur nos estimations, nous avons effectué une première analyse de sensibilité en appliquant nos modèles multiples en cas complet, c'est-à-dire à la population d'enfants n'ayant aucune donnée manquante sur les covariables. Nous souhaitons souligner ici que la plus grande perte de taille d'échantillon était liée à l'absence du score génétique d'obésité pour de nombreux enfants. Dans une deuxième analyse de sensibilité, nous avons testé les associations entre le score de susceptibilité génétique à l'obésité pondéré (le produit de chaque allèle à risque par l'estimation de son association avec l'IMC de l'adulte, voir détails chapitre 2), les caractéristiques parentales et néonatales et l'IMC au pic d'adiposité ou l'âge au rebond d'adiposité dans le modèle entièrement ajusté avec imputation multiple. Enfin, nous avons effectué une analyse de sensibilité excluant les enfants nés prématurément.

Dans un objectif d'une meilleure interprétabilité clinique de nos résultats, nous avons conduit une analyse complémentaire du risque de rebond d'adiposité précoce (comme définit dans le chapitre 3), à l'aide de modèles de régression multiple logistique, en estimant les odds ratios et les intervalles de confiance à 95 % (OR [IC 95 %]), associés aux différents facteurs périnataux et au score de susceptibilité génétique à l'obésité.

Nous avons ensuite étudié chaque polymorphisme entrant dans le calcul du score de susceptibilité génétique à l'obésité et testé leur association individuellement avec l'IMC au pic

Chapitre 4 : Caractéristiques parentales et néonatales, susceptibilité génétique à l'obésité

d'adiposité ou l'âge au rebond d'adiposité. Pour cette analyse, nous avons fait l'hypothèse que les allèles d'un SNP avaient un effet codominant, comme c'est le cas dans le calcul du score. Nous avons pour cela considéré les SNPs (catégorisés comme 0, 1 et 2) comme des variables continues. Nous avons réalisé une analyse de régression linéaire en cas complets avec β correspondant à la variation de l'IMC au pic (en kg/m²) ou de l'âge au rebond (en jours) pour chaque allèle muté supplémentaire porté.

Nous avons considéré que $p < 0,05$ étaient statistiquement significatifs. Nous avons utilisé SAS v9.4 (SAS, Cary, NC, sur une plateforme AIX 7.1) pour toutes les analyses.

4.3. Résultats

4.3.1. Caractéristiques de la population

Les enfants inclus dans nos deux échantillons (enfants avec un IMC au pic d'adiposité estimé et enfants avec un âge au rebond d'adiposité estimé) sont décrits dans le [Tableau 4](#). Par rapport aux enfants exclus, les mères des enfants inclus dans les deux échantillons avaient un niveau d'études plus élevé, étaient plus âgées et fumaient moins fréquemment pendant la grossesse que celles des enfants exclus ([Annexe 7](#)).

Tableau 4: Caractéristiques des enfants de la cohorte EDEN inclus de cette analyse.

	Moyenne (SD) ou % (N)	
	Enfants avec IMC au pic N=1713	Enfants avec âge au rebond N= 1415
Sexe (Garçons)	51,8 (888)	52,7 (746)
Prématuré	5,4 (92)	5,5 (78)
Poids de naissance (kg)	3,3 (5,1)	3,29 (0,5)
Catégories de poids de naissance *		
PAG	13,1 (218)	13,3 (184)
AAG	78,4 (1309)	77,4 (1070)
GAG	8,6 (143)	9,3 (128)
Gain de poids gestationnel (kg)	13,4 (4,7)	13,3 (4,7)
IMC maternel (kg/m ²)	23,2 (4,6)	23,1 (4,4)
IMC paternel (kg/m ²)	25,1 (3,7)	25,1 (3,6)
Tabac pendant la grossesse (Non)	75,8 (1269)	78,6 (1088)
Age de la mère à l'accouchement (ans)	29,7 (4,8)	29,9 (4,7)
Niveau d'études de la mère (ans)	13,7 (2,6)	14,0 (2,6)
Niveau d'études du père (ans)	13,1 (2,6)	13,3 (2,6)
Score de susceptibilité génétique	21,6 (3,2)	21,6 (3,2)
IMC au pic (kg/m ²)		
Garçons	17,6 (1,1)	-
Filles	17,3 (1,1)	-
Age au rebond (ans)		
Garçons	-	5,5 (1,3)
Filles	-	5,4 (1,4)

*PAG (petit pour l'âge gestationnel), AAG (approprié pour l'âge gestationnel) et GAG (gros pour l'âge gestationnel) classés selon les références de Gardosi (Gardosi, 1997).

4.3.2. Déterminants associés à l'IMC au pic d'adiposité

Les résultats des analyses entre les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité et l'IMC au pic d'adiposité sont présentés dans le [Tableau 5](#). Nous n'avons montré aucune association entre les facteurs sociodémographiques (Modèle A), le score de susceptibilité génétique à l'obésité et les IMC parentaux (Modèle C) et l'IMC au pic d'adiposité. Le score de susceptibilité génétique à l'obésité n'était pas associé significativement à l'IMC au pic alors qu'une augmentation de l'IMC maternel (β [\pm SE] = 0,02 [\pm 0,01] kg/m² par kg/m², p=0,004) et de l'IMC paternel (0,04 [\pm 0,01] kg/m² par kg/m²) était associé à un IMC au pic d'adiposité plus élevé. Dans le modèle D, le fait d'être né prématurément (0,46 [\pm 0,14] kg/m², p=0,001) et un z-score de poids de naissance élevé (0,27 [\pm 0,03] kg/m², p<0,0001) étaient associés à un IMC au pic plus élevé. Les filles présentaient un IMC au pic d'adiposité plus faible que les garçons (-0,34 [\pm 0,06] kg/m², p<0,0001).

Tableau 5: Régression linéaire multiple des facteurs associés à l'IMC au pic d'adiposité (N=1713*)

	Caractéristiques	Modèle A		Modèle B		Modèle C		Modèle D	
		β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value
Niveau 1**	Centre (réf=Poitiers)	-0,2 (0,07)	0,002	-0,18 (0,07)	0,006	-0,17 (0,07)	0,01	-0,11(0,06)	0,09
	Age de la mère à l'accouchement (ans)	-0,002 (0,007)	0,75	-0,01 (0,01)	0,23	-0,01(0,01)	0,36	-0,01(0,01)	0,363
	Niveau d'études du mère (ans)	-0,01 (0,02)	0,42	-0,01 (0,01)	0,59	-0,004 (0,02)	0,8	-0,01(0,02)	0,49
	Niveau d'études du père (ans)	-0,01 (0,02)	0,61	0,002 (0,02)	0,89	0,004 (0,01)	0,79	0,001 (0,02)	0,91
Niveau 2	Score de susceptibilité génétique			-0,03 (0,01)	0,81	-0,002 (0,01)	0,83	-0,001(0,01)	0,95
	IMC maternel (kg/m ²)			0,02 (0,01)	0,004	0,02 (0,01)	0,002	0,03 (0,01)	0,001
	IMC paternel (kg/m ²)			0,04 (0,01)	<,0001	0,04 (0,01)	<,0001	0,04 (0,01)	<,0001
Niveau 3	Gain de poids gestationnel (kg)					0,01 (0,01)	0,25	-0,001 (0,01)	0,86
	Tabac pendant la grossesse (Non)					0,13 (0,08)	0,11	0,22 (0,08)	0,004
Niveau 4	Prématurité (oui vs non)							0,46 (0,14)	0,001
	Z-score du poids de naissance							0,27 (0,03)	<,0001
	Z-score du poids de naissance ²							0,01 (0,02)	0,71
	Sexe (Filles vs garçons)							-0,34 (0,06)	<,0001

*Les données manquantes des covariables ont été imputées.

**La pertinence d'une variable au cours des analyses de régression hiérarchique a été déterminée dans le modèle dans lequel la variable d'intérêt est entrée en premier, indépendamment de sa performance dans le ou les modèles suivants.

Les moyennes ajustées [SE] de l'IMC au pic d'adiposité selon les catégories de poids de naissance sont présentées sur la [Figure 14](#) : l'IMC au pic d'adiposité augmentait de façon significative et linéaire avec les catégories de poids de naissance.

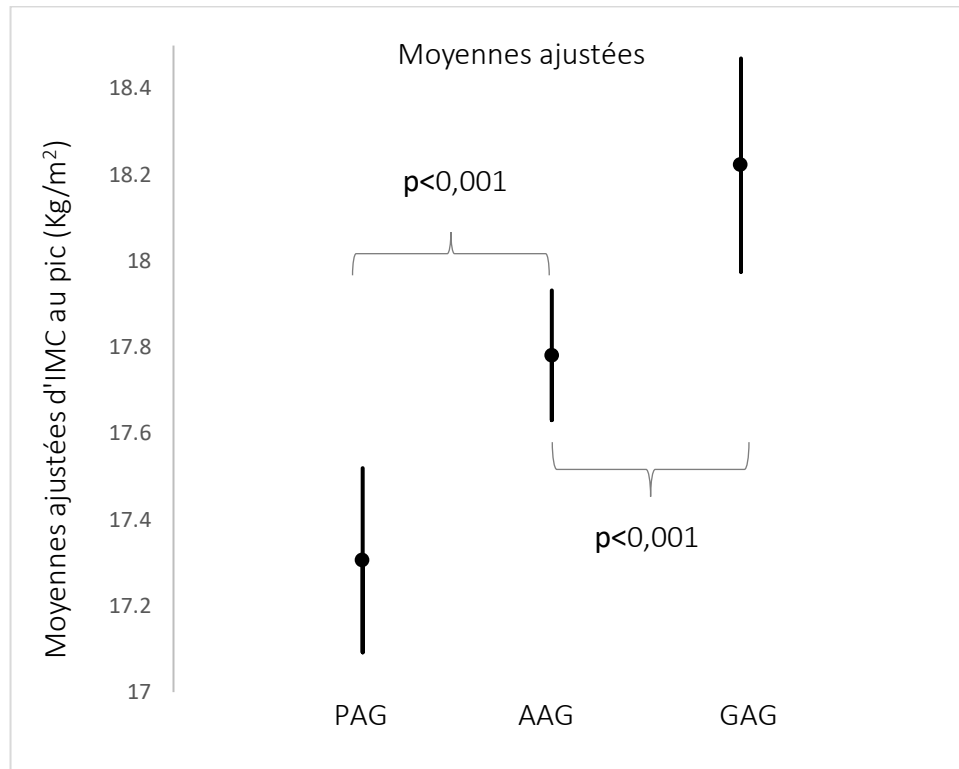


Figure 14: Moyennes ajustées [SE] de l'IMC au pic d'adiposité selon les catégories de poids de naissance (N=1713^a, modèle D^b).

^a Les données manquantes pour les covariables ont été imputées. ^b Ajusté pour le centre, l'âge maternel à l'accouchement, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme pendant la grossesse, la prématurité, le score s du poids de naissance et le sexe. PAG (petit pour l'âge gestationnel), AAG (approprié pour l'âge gestationnel) et GAG (gros pour l'âge gestationnel) classés selon les références de Gardosi (Gardosi, 1997).

4.3.3. Déterminants associés à l'âge au rebond d'adiposité

Les résultats des modèles de régression linéaire multiple sur l'âge au rebond d'adiposité sont présentés dans le [Tableau 6](#).

Tableau 6: Régression linéaire multiple des facteurs associés à l'âge au rebond d'adiposité (N=1415*)

	Caractéristiques	Modèle A		Modèle B		Modèle C		Modèle D	
		β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value
Niveau 1**	Centre (réf=Poitiers)	-0,8 (26,6)	0,98	-14,1 (26,2)	0,59	-22,3 (26,2)	0,40	-14,9 (26,3)	0,57
	Age de la mère à l'accouchement (ans)	2,8 (2,9)	0,33	5,1 (2,8)	0,070	3,7 (2,9)	0,19	3,9 (2,8)	0,17
	Niveau d'études du mère (ans)	15,7 (6,2)	0,011	13,4 (6,1)	0,027	11,3 (6,1)	0,064	10,0 (6,1)	0,10
	Niveau d'études du père (ans)	14,4 (6,0)	0,017	8,5 (6,0)	0,16	7,4 (6,0)	0,22	7,0 (6,0)	0,24
Niveau 2	Score de susceptibilité génétique			-9,2 (4,6)	0,045	-9,1 (4,6)	0,045	-9,0 (4,5)	0,047
	IMC maternel (kg/m ²)			-15,9 (3,1)	<.0001	-18,2 (3,1)	<.0001	-18,0 (3,1)	<.0001
	IMC paternel (kg/m ²)			-15,6 (3,9)	<.0001	-15,3 (3,9)	<.0001	-15,3 (3,8)	<.0001
Niveau 3	Gain de poids gestationnel (kg)					-7,5 (2,9)	0,009	-8,6 (3,0)	0,004
	Tabac pendant la grossesse (Non)					-72,1 (32,6)	0,027	-62,3 (32,7)	0,057
Niveau 4	Prématurité (oui vs non)							39,4 (57,7)	0,50
	Z-score du poids de naissance							24,1 (12,4)	0,053
	Z-score du poids de naissance ²							-14,4 (7,3)	0,047
	Sexe (Filles vs garçons)							-47,2 (25,8)	0,067

*Les données manquantes des covariables ont été imputées.

**La pertinence d'une variable au cours des analyses de régression hiérarchique a été déterminée dans le modèle dans lequel la variable d'intérêt est entrée en premier, indépendamment de sa performance dans le ou les modèles suivants

Chapitre 4 : Les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité

Dans le modèle A, un niveau d'études maternel et paternel plus élevé était associé à un âge au rebond d'adiposité plus tardif (β [\pm SE] = 15,7 [\pm 6,2] et 14,4 [\pm 6,0] jours par année d'étude, $p=0,01$ et $0,02$, respectivement). Toutes les variables liées à l'obésité parentale (modèle B) et aux facteurs prénataux et intra-utérins (modèle C) étaient significativement associées à l'âge au rebond d'adiposité. L'âge au rebond d'adiposité diminuait avec le score moyen de susceptibilité génétique à l'obésité (-9,2 [\pm 4,6] jours par allèle, $p=0,05$), l'IMC maternel et paternel (-15,8 [\pm 3,1] jours par kg/m^2 , $p<,0001$, et -15,6 [\pm 3,9] jours par kg/m^2 , $p<,0001$), la prise de poids gestationnelle (-7,5 [\pm 2,9] jours par kg, $p=0,001$) et le tabagisme pendant la grossesse (-72,1 [\pm 32,6] jours, $p=0,03$). Enfin, le z-score du poids à la naissance était la seule caractéristique de l'enfant à la naissance associée à l'âge au rebond d'adiposité, et elle présentait un effet quadratique significatif ($p=0,05$).

Pour illustrer ce dernier résultat, l'âge moyen (et son intervalle de confiance à 95%) au rebond d'adiposité est présenté en fonction des catégories de poids de naissance dans la [Figure 15](#). En moyenne, les enfants nés PAG avaient un âge au rebond d'adiposité inférieur de 88 [\pm 39] jours à celui des enfants nés AAG, et inférieur de 91 [\pm 56] jours à celui des enfants nés GAG.

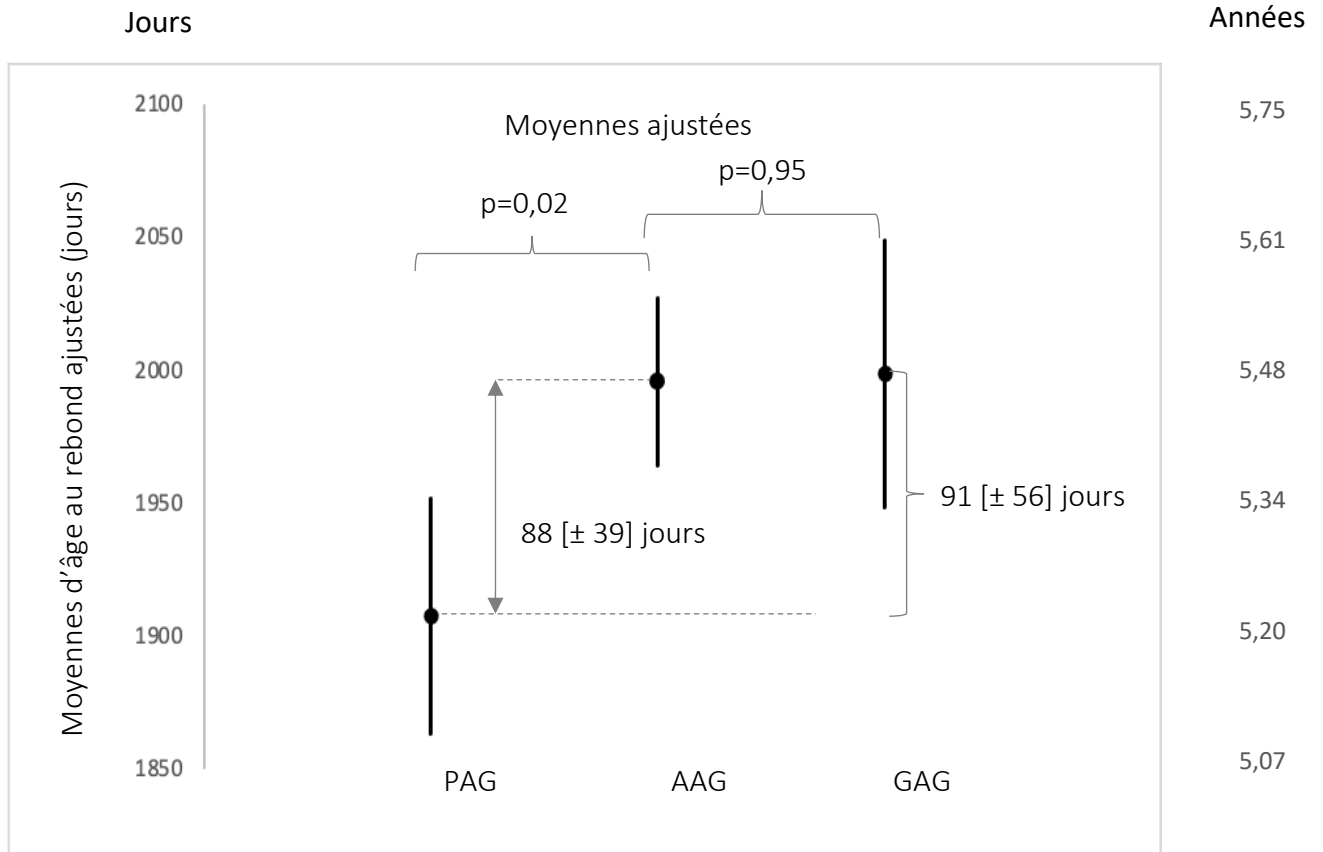


Figure 15: Moyennes ajustées [SE] de l'âge au rebond d'adiposité selon les catégories de poids de naissance (N=1415^a, modèle D^b).

^a Les données manquantes pour les covariables ont été imputées. ^b Ajusté pour le centre, l'âge maternel à l'accouchement, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme pendant la grossesse, la prématurité, le score s du poids de naissance et le sexe. PAG (petit pour l'âge gestationnel), AAG (approprié pour l'âge gestationnel) et GAG (gros pour l'âge gestationnel) classés selon les références de Gardosi (Gardosi, 1997).

4.3.4. Analyses complémentaires et analyse de sensibilité

Les résultats des analyses de régression logistique estimant l'association entre le score de susceptibilité génétique à l'obésité, les facteurs périnataux et les risques de rebond précoce sont résumés en [Annexe 8](#). Un niveau d'études maternel plus élevé était associé à un risque plus faible de rebond précoce (OR[IC95%] = 0,90 [0,85 ; 0,96]). La probabilité de rebond précoce augmentait avec chaque allèle à risque d'obésité supplémentaire (1,06 [1,01 ; 1,11]), un IMC maternel et paternel plus élevé (1,06 [1,03 ; 1,09]) et une prise de poids gestationnelle plus

Chapitre 4 : Les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité

importante (1,04 [1,01 ;1,07]). Le risque de rebond précoce était plus élevé chez les enfants nés PAG comparativement au enfants AAG (1,96 [1,35 ;2,86]). Nous n'avons trouvé aucune association entre les enfants GAG et le risque de rebond précoce. Le risque de rebond précoce était plus élevé chez les filles que chez les garçons (1,37 [1,04 ;1,8]).

Les résultats étaient dans l'ensemble similaires lorsqu'on limitait la population d'analyse aux enfants sans données manquantes (analyse en cas complet) ([Annexe 9 et 10](#)). Cependant, nous avons observé que la force de l'association avec l'âge au rebond d'adiposité était plus élevée avec le score de susceptibilité génétique à l'obésité et le z-score du poids de naissance, mais plus faible avec l'IMC parental. Aussi, on trouvait une association significative entre le gain de poids gestationnel et l'IMC au pic dans l'analyse en cas complet. Les résultats obtenus avec le score de prédisposition génétique à l'obésité pondérée étaient cohérents avec ceux obtenus avec le score non pondéré, bien que légèrement plus faibles pour l'âge au rebond d'adiposité ([Annexe 11](#)). Lorsque les enfants prématurés ont été exclus de l'échantillon d'analyse, l'association entre le z-score du poids de naissance et l'âge au rebond d'adiposité s'est renforcée et le risque de rebond précoce pour les enfants nés PAG était plus élevé (2,23 [1,52-3,28]) ([Annexe 12](#)). Les résultats relatifs à l'IMC au pic étaient similaires lorsqu'on excluait les enfants nés prématurés.

Dans les analyses considérant chaque polymorphisme séparément ([Annexe 13](#)), nous n'avons trouvé aucune association significative. Les associations entre le rs10913469 au locus abritant SEC16B, le rs713586 au locus abritant RBJ/POMC et l'âge au rebond d'adiposité étaient à la limite de la signification, de même que les associations entre le rs10838738 au locus abritant MTCH2 et l'IMC au pic d'adiposité.

4.4. Discussion

Nous avons constaté que la susceptibilité génétique à l'obésité était négativement associée à l'âge au rebond d'adiposité mais pas à l'IMC au pic d'adiposité dans la cohorte EDEN. Nous avons confirmé que certaines caractéristiques parentales décrites précédemment, tels que l'IMC des parents, étaient associées à l'âge au rebond d'adiposité (Ip et al., 2017; Péneau et al., 2016). Nous avons également identifié de nouveaux prédicteurs et l'âge au rebond d'adiposité tels que le poids de naissance et la prise de poids gestationnelle de la mère. La probabilité d'un rebond d'adiposité précoce était plus élevée en cas de gain de poids gestationnel élevé et de faible poids de naissance. En outre, nous avons montré que l'IMC au pic d'adiposité était associé positivement à l'IMC des deux parents et à la taille de naissance.

Il s'agit de la première étude à analyser simultanément l'association entre les caractéristiques parentales et néonatales, la prédisposition génétique à l'obésité et l'IMC au pic d'adiposité ou l'âge au rebond d'adiposité, en tenant compte de la structure hiérarchique supposée entre les prédicteurs potentiels. Au niveau le plus distal, le niveau d'études maternel et paternel étaient négativement associée au risque de rebond d'adiposité précoce, conformément aux études précédentes (Ip et al., 2017). Cette association semblait atténuée par l'inclusion des groupes de variables plus proximales. Une étude longitudinale portant sur 889 enfants représentatifs du Royaume-Uni n'a montré aucune association entre le niveau d'études des parents ou les facteurs socio-économiques et le rebond d'adiposité (Dorosty et al., 2000). Mais ce résultat a été obtenu après ajustement pour l'IMC parental, ce qui rend nos deux études concordantes. Des études complémentaires doivent être menées, et notamment des analyses de médiation formelles afin de quantifier la contribution de chacun de ces facteurs

Chapitre 4 : Les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité

médiateurs potentiels et ainsi aider à prioriser les interventions efficaces pour réduire les inégalités sociales en matière de développement précoce de l'obésité.

La susceptibilité génétique à l'obésité était associée à une probabilité accrue de rebond d'adiposité précoce. Le rôle des facteurs génétiques dans la dynamique de l'évolution de l'IMC autour de l'âge au rebond a été étudié récemment dans le cadre d'une étude d'association du génome-entier, incluant jusqu'à 7 215 enfants provenant de cinq cohortes européennes. Dans cette étude, Couto Alves et *al.* ont identifié une association entre deux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) et l'âge au rebond d'adiposité (Couto Alves et al., 2019). Dans notre analyse, le rs1421085 (au locus abritant FTO) n'était pas associé à l'âge au rebond d'adiposité. Nous avons trouvé une association statistiquement significative entre le rs10913469 (au locus abritant SEC16B) et l'âge au rebond d'adiposité alors qu'avec le rs713586 (au locus abritant RBJ/POMC), nous avons noté une association à la limite de la signification statistique. Conformément à nos résultats, les auteurs ont signalé une association négative entre un score de susceptibilité génétique à l'obésité, basé sur 97 SNPs, et l'âge au rebond d'adiposité de l'enfant mais n'ont trouvé aucune association avec l'IMC au pic d'adiposité. Dans l'ensemble, ces résultats illustrent que l'association observée entre un score de susceptibilité génétique à l'obésité et l'âge au rebond d'adiposité est le résultat d'un effet cumulatif de SNP individuels. Les auteurs ont également souligné la pertinence de l'utilisation de scores cumulatifs pour aborder la prédisposition génétique au rebond d'adiposité précoce.

Conformément aux recherches précédentes, nous avons constaté qu'un IMC parental élevé prédisait un rebond d'adiposité précoce et un IMC au pic d'adiposité plus élevé chez les enfants. Une étude longitudinale portant sur 248 familles en Caroline du Nord a conclu que l'IMC maternel élevé était un facteur prédictif robuste du rebond d'adiposité précoce (Ip et al.,

2017). Une autre étude longitudinale portant sur une cohorte néo-zélandaise a révélé que les parents des enfants présentant un rebond d'adiposité précoce avaient un IMC significativement plus élevé que celui des parents d'enfants présentant un rebond tardif (Williams & Goulding, 2009). Deux autres études ont également démontré que les enfants présentant un rebond d'adiposité précoce avaient au moins un parent atteint d'obésité (Dorosty et al., 2000; Magee et al., 2013). Toutes ces analyses ont reconnu que l'IMC maternel était un proxy de la susceptibilité génétique de l'enfant à l'obésité. Toutefois, nous avons constaté que l'association entre l'IMC parental et l'âge au rebond d'adiposité persistait après prise en compte du score de susceptibilité génétique à l'obésité, ce qui suggère que l'IMC parental pourrait jouer un rôle au-delà de cette prédisposition génétique. En effet, l'IMC parental reflète également un environnement obésogène (environnement familial, choix des aliments, habitudes alimentaires et activité physique) qui peut affecter la cinétique de l'adiposité pendant l'enfance (Reilly, 2008; Vilchis-Gil et al., 2015). Nous avons observé que l'association avec l'IMC de la mère avant la grossesse semblait être légèrement plus élevée, même si ce n'était pas de manière significative (résultats non montrés), que celle de l'IMC paternel, ce qui suggère également un rôle de l'environnement nutritionnel intra-utérin.

Nos résultats concernant la prise de poids gestationnelle soutiennent cette dernière hypothèse. À notre connaissance, une seule étude a considéré la prise de poids gestationnelle comme un prédicteur potentiel de l'âge au rebond d'adiposité, mais aucune association significative n'a été démontrée (Linares et al., 2016). Différentes études se sont intéressées au lien entre la prise de poids gestationnelle et le surpoids infantile à différents âges. Dans la cohorte EDEN, une association positive a été trouvée entre la prise de poids gestationnelle et l'IMC de l'enfant à l'âge de 5 à 6 ans (Jacota et al., 2017). De même, une méta-analyse de 37

Chapitre 4 : Les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité

études de cohorte d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Australie a montré qu'une prise de poids gestationnelle élevée était liée à un risque accru de surpoids/obésité dans l'enfance, avec des effets d'association plus forts observés à des âges plus tardifs (Voerman et al., 2019). Nos résultats suggèrent que l'âge au rebond d'adiposité pourrait en partie médier l'association entre la prise de poids gestationnelle et le surpoids/obésité à la fin de l'enfance et à l'adolescence décrite dans cette méta-analyse, mais des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Nous avons aussi trouvé une association négative entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et l'IMC au pic d'adiposité et l'âge au rebond d'adiposité, mais pas avec le risque de rebond d'adiposité précoce. Une analyse, basée sur les mères de l'étude longitudinale « *Growth and Obesity Chilean Cohort Study* », n'a pas non plus montré de lien entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque de rebond précoce (Linares et al., 2016). Dans des analyses précédentes de la cohorte EDEN, Carles et al. ont appliqué un modèle bayésien conjoint pour explorer l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et la croissance (Carles et al., 2016): les enfants nés de mères ayant fumé pendant la grossesse étaient nés plus petits mais avaient eu un IMC plus élevé dès les premiers mois de vie jusqu'à l'âge de 5 ans par rapport aux enfants nés de mères non-fumeuses. Dans l'étude Generation R, le tabagisme maternel pendant la grossesse était associé à une augmentation de l'IMC à l'âge de 4 ans pour les enfants ayant un poids normal à la naissance et aussi les enfants nés PAG (Durmuş et al., 2012). Inversement, dans la cohorte ALSPAC, le tabagisme pendant la grossesse n'a pas été associé au statut pondéral de l'enfant à l'âge de 5 ans (K. K. L. Ong et al., 2002). Ainsi, l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et la croissance postnatale rapide pourrait être due à son impact sur le développement du fœtus mais aussi à une

Chapitre 4 : Les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité

confusion par des facteurs socio-économiques. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer ou non nos associations avec le tabagisme pendant la grossesse et d'examiner la nature causale de cette association.

Nous avons identifié le poids de naissance pour l'âge gestationnel comme un prédicteur de l'IMC au pic d'adiposité et l'âge au rebond d'adiposité. Certaines études antérieures ont inclus le poids à la naissance dans leurs modèles multiples mais n'ont pas trouvé d'association significative. Au sein du groupe "*Children in Focus*" de la cohorte ALSPAC, aucune différence de poids de naissance n'a été observée entre les groupes de rebond d'adiposité très précoce, précoce et tardive (Hughes et al., 2014). Nos résultats indiquent que les enfants nés PAG présentaient un risque accru de rebond d'adiposité précoce, contrairement aux enfants nés GAG. Une étude transversale menée à Lausanne a montré une association entre le faible poids de naissance et les marqueurs anthropométriques de l'obésité à l'âge adulte (Jornayvaz et al., 2016). De même, l'article de synthèse de Hong et Chung a mis en évidence une association entre les enfants nés PAG et une plus grande adiposité et obésité plus tard dans l'enfance et à l'âge adulte (Hong & Chung, 2018). Kapral et ses collègues ont quant à eux trouvé cette association uniquement chez les enfants prématurés (Kapral et al., 2018). Selon ces précédentes études, les nouveau-nés PAG auraient tendance à "rattraper" rapidement leur retard, ce "rattrapage" se caractérisant par une augmentation de la masse grasse plus importante que la masse maigre (Wells, 2007). Nous ne retrouvons pas cette association chez les PAG au niveau du pic mais plutôt chez les enfants nés prématurés. Nous avons montré que les enfants nés prématurés avaient un IMC au pic d'adiposité plus élevé, suggérant une croissance plus rapide dans la première année de vie, comparativement aux enfants nés à terme. Par ailleurs, plusieurs revues systématiques ont montré une forte association entre une

Chapitre 4 : Les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité

prise de poids rapide à bas âge et un risque plus élevé d'obésité, de surpoids ou d'adiposité accrue plus tard dans la vie (Monteiro & Victora, 2005; K. Ong & Loos, 2006). Le phénomène de rattrapage serait dû à différents mécanismes d'adaptation d'un nouveau-né exposé à la dénutrition in utero, ce qui pourrait avoir un impact à long terme sur l'évolution de l'IMC (K. K. L. Ong, 2000). Les rôles respectifs de la restriction de croissance intra-utérine versus l'accélération de croissance postnatale dans cette association restent à démêler. Même si certains de nos résultats doivent être confirmés et reproduits, ils mettent en évidence un certain nombre de facteurs prénataux, qui pourraient être impliqués dans la dynamique d'évolution de l'IMC. Ces résultats suggèrent fortement qu'une programmation intra-utérine pourrait être à l'œuvre dans l'étiologie de ces fenêtres spécifiques d'évolution de l'adiposité. Parmi les mécanismes possibles, une nutrition fœtale altérée pourrait entraîner des changements persistants dans la structure et la fonction du tissu adipeux, la régulation de l'appétit et du métabolisme énergétique, ce qui pourrait affecter la cinétique de l'adiposité (Voerman et al., 2019). Des mécanismes épigénétiques pourraient également être impliqués, mais d'autres études sont nécessaires pour mieux les comprendre (Poston, 2012).

4.5. Forces et limites

Une force de cette étude est que nous avons analysé simultanément les facteurs parentaux, néonataux et génétiques. Cependant, comme c'est souvent le cas dans les études de cohorte, la présence de biais de sélection à l'inclusion et de données manquantes de covariables mais aussi de biais d'attrition limite la généralisation de nos résultats. Les imputations multiples et la modélisation des courbes de croissance individuelles ont permis de limiter en partie ce biais. Une autre limite est que nous n'avons pas pu prendre en compte l'ethnicité dans nos analyses, car cette information n'a pas été collectée dans la cohorte. Néanmoins, pour 85% des enfants

de la cohorte EDEN, les deux parents sont nés en France et proviennent de régions françaises où la majorité de la population est d'origine caucasienne. La construction du score génétique repose sur l'hypothèse d'un effet codominant de chaque allèle d'un SNP donné, ce qui n'est pas toujours vrai et pourrait induire des erreurs de classement.

Synthèse et conclusion

Nous avons confirmé que la susceptibilité génétique à l'obésité adulte joue un rôle prédictif dans la détermination de l'âge au rebond d'adiposité. Un rebond d'adiposité précoce pourrait constituer une des étapes de l'apparition de l'obésité chez les individus prédisposés génétiquement. Indépendamment de ce contexte génétique, nous avons identifié plusieurs prédicteurs prénataux de l'IMC au pic et de l'âge au rebond d'adiposité, dont deux nouveaux facteurs, la prise de poids gestationnelle et le poids de naissance. Ces résultats soutiennent fortement que la programmation intra-utérine peut également être à l'œuvre dans l'étiologie de ce phénotype d'adiposité spécifique.

CHAPITRE 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

Article issu de ce chapitre (*Annexe 14*) :

Disponible sur : <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1111/ijpo.12955>

Received: 15 December 2021 | Revised: 24 May 2022 | Accepted: 1 June 2022

DOI: 10.1111/ijpo.12955

ORIGINAL RESEARCH

Pediatric
OBESITY

WILEY

Cord blood leptin level and a common variant of its receptor as determinants of the BMI trajectory: The EDEN mother-child cohort

Aminata H. Cissé¹ | Marion Taine¹ | Muriel Tafflet¹ |
Blandine de Lauzon-Guillain¹ | Karine Clément² | Olfa Khalfallah³ |
Laetitia Davidovic³ | Sandrine Lioret¹ | Marie A. Charles¹ | Barbara Heude¹

5.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que l'IMC des parents, le tabac pendant la grossesse, le fait d'être né GAG, la prématurité et le sexe étaient prédictifs de l'IMC au pic d'adiposité tandis que le niveau d'études de la mère, l'IMC des parents, le score de susceptibilité génétique à l'obésité, le fait d'être né PAG et un gain de poids gestationnel maternel plus élevé pendant la grossesse étaient des facteurs prédictifs de l'âge au rebond d'adiposité (Cissé et al., 2021). Les nouveaux facteurs ainsi mis en évidence soulignent le rôle important de la vie intra-utérine dans la croissance postnatale et renforcent l'hypothèse de la programmation prénatale de la courbe d'adiposité des enfants.

Comme souligné par certains auteurs, des hormones telles que la leptine pourraient être impliquées dans ce phénomène de programmation et la mesure de leur taux dans le sang du cordon pourrait aider à prédire les courbes d'adiposité ultérieures (Boeke et al., 2013; Mantzoros et al., 2009). La leptine est une adipokine sécrétée principalement par les adipocytes mais aussi par les entérocytes de l'intestin grêle et plusieurs tissus comme le placenta (Mantzoros et al., 2009). Le placenta est l'un des principaux sites de production de leptine pendant la grossesse, et une partie de la leptine produite dans le placenta passe dans la circulation fœtale. Par conséquent, la leptine du sang du cordon est constituée de leptine sécrétée à la fois par les adipocytes fœtaux et le placenta, mais dans des proportions encore inconnues (Geary et al., 1999). Les enfants nés PAG présentent un faible taux de leptine dans le sang du cordon, un faible pourcentage de graisse corporelle et une croissance de rattrapage plus élevée que les autres (Martínez-Cordero et al., 2006; K. Ong et al., 1999; Valūniene et al., 2007). La leptine mesurée dans le sang du cordon est donc considérée comme un marqueur de la masse grasse néonatale et pourrait être impliquée dans la croissance postnatale précoce

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

(Clapp & Kiess, 1998; Taine et al., 2020). De plus, des travaux précédents ont suggéré que la production de leptine placentaire serait augmentée dans les états graves associés à des anomalies de la croissance fœtale, tels que le diabète et la prééclampsie (Mise et al., 1998; Persson et al., 1999). Cependant, à notre connaissance, aucune étude ne s'est penchée sur le rôle de la leptine dans l'évolution de la courbe d'IMC, spécialement au pic et au rebond d'adiposité.

Pour réguler la satiété, la leptine se lie de façon centrale à ses récepteurs hypothalamiques et active de multiples voies de signalisation qui contrôlent la prise alimentaire (Olza et al., 2017). Des mutations dans les gènes codant pour la leptine ou son récepteur (*LEPR*) peuvent induire une résistance à la leptine et perturber ses actions centrales et périphériques (Olza et al., 2017). Certaines mutations très rares sont responsables du syndrome d'obésité sévère chez l'homme (Clément et al., 1998), et des variants plus fréquents ont été associés à la variabilité de l'IMC et à l'obésité chez les enfants et les adolescents (Clément et al., 1998; Olza et al., 2017; Wheeler et al., 2013). Il est probable que ces variants communs puissent modifier la fonction de la leptine et entraîner des variations des taux de leptine (Ben Ali et al., 2009). L'association entre la leptine et l'évolution de la courbe d'IMC des enfants pourrait donc varier en fonction du portage de la mutation du gène *LEPR*. Une étude ayant analysé l'association entre les variants individuels du *LEPR* et l'évolution de l'IMC de l'enfant a suggéré que cette association variait selon l'âge (Howe et al., 2016). Dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse que le niveau de leptine dans le sang du cordon et un variant génétique commun du *LEPR* pourraient affecter, indépendamment ou en interaction, la croissance postnatale précoce et les courbes d'évolution ultérieures d'adiposité. Ainsi, nous avons cherché à :

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

- Déterminer si le taux de leptine dans le sang du cordon et le variant *LEPR* rs9436303 étaient associés à la courbe ultérieure d'IMC, en particulier à l'IMC au pic et à l'âge au rebond d'adiposité
- Examiner si le variant *LEPR* rs9436303 modulait l'association entre le taux de leptine dans le sang du cordon et ces paramètres de la courbe d'IMC de l'enfant.

5.2. Matériels et méthodes

5.2.1. Sélection de population

Pour cette analyse, nous avons considéré deux populations distinctes en fonction des variables d'intérêt considérées. Les enfants avec des données disponibles pour le pic et le rebond d'adiposité ont été inclus, correspondant respectivement à 1713 enfants et 1415 enfants (*Figure 10*). Le détail des données disponibles pour la leptine et le variant rs9436303 de son récepteur, dans les deux populations, est disponible dans la *Figure 16*.

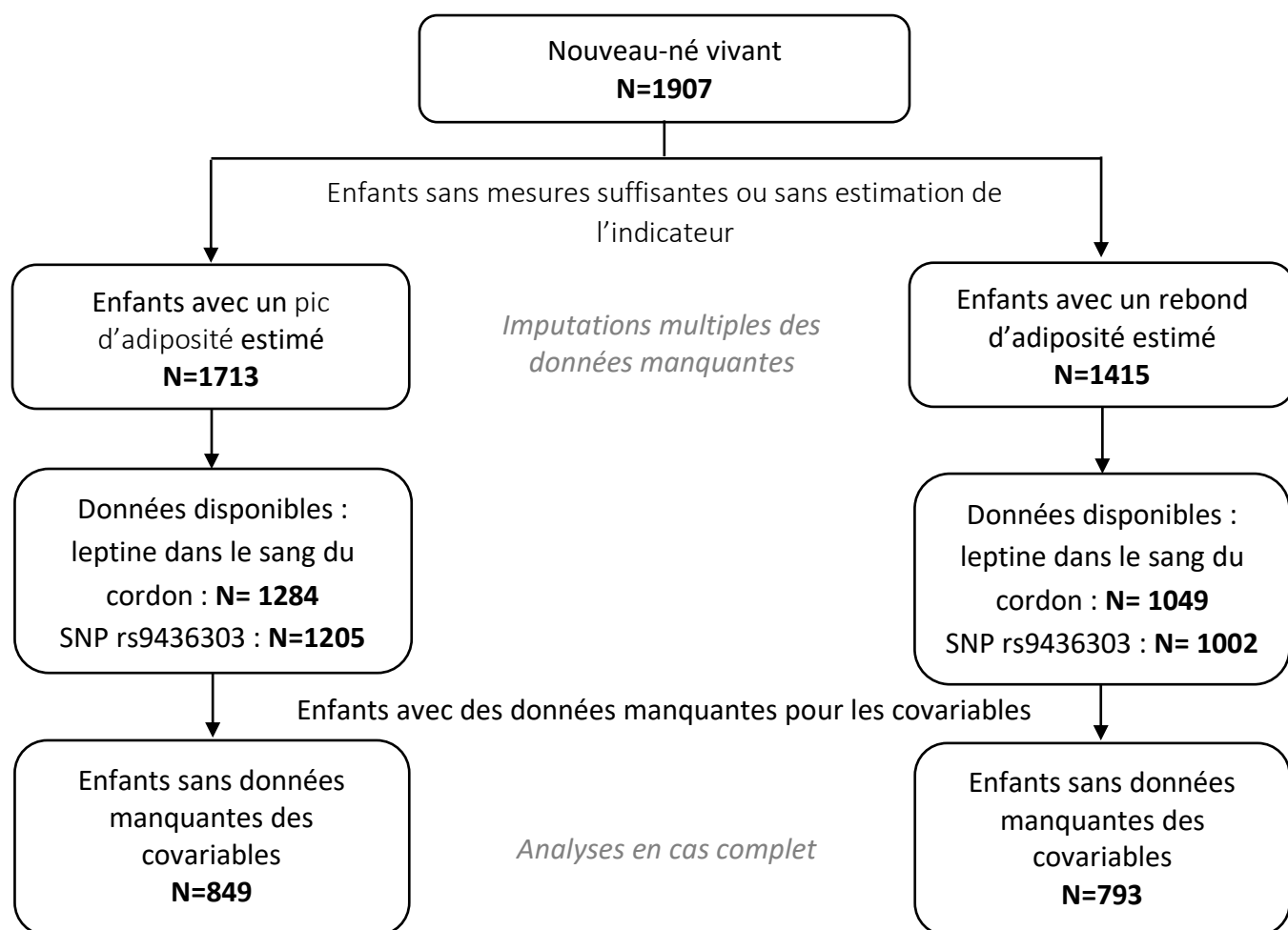


Figure 16: Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude. Deux populations distinctes en fonction des variables d'intérêt, avec le pic d'adiposité à gauche et le rebond d'adiposité à droite.

5.2.2. Analyses statistiques

Des analyses descriptives du niveau de leptine (en ng/ml), du polymorphisme (SNP) du gène *LEPR* (catégorisé 0, 1 et 2 en fonction du nombre d'allèle à risque G porté) et des covariables ont été réalisées avant imputations multiples, avec moyenne (SD) ou pourcentage (N). Les covariables prises en compte dans cette étude sont : le centre (Nancy/Poitier), le tabagisme de la mère pendant la grossesse (oui/non), le niveau d'études des deux parents (années), l'âge de la mère (années), le gain de poids gestationnel (kg), le diabète gestationnel (oui/non), l'IMC des parents (kg/m²) et les caractéristiques du nouveau-né : sexe et catégories de poids de naissance

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

(PAG, AGA et GAG). Ces covariables ont été sélectionnées à partir de la littérature et du DAG réalisé dans le Chapitre 4. Les détails de génération de chaque variable dans l'étude EDEN ont été présentés dans le chapitre 2. Nous avons comparé les enfants inclus, dans nos deux populations d'analyse, à ceux exclus à l'aide du test t de Student pour les variables continues, et le test du chi-2 pour les variables catégorielles. Nous avons également décrit le niveau moyen de leptine dans le sang du cordon selon le génotype rs9436303 et les catégories de poids de naissance.

Nous avons utilisé des modèles de régression linéaire multiple pour évaluer les associations entre le taux de leptine dans le sang du cordon et le génotype rs9436303, d'une part, et l'IMC au pic d'adiposité et l'âge au rebond d'adiposité, d'autre part. Les analyses ont été effectuées séparément pour chaque variable d'intérêt. Étant donné la distribution asymétrique de la variable leptine, celle-ci a été log-transformée et normalisée par une moyenne centrée réduite avant d'être introduite dans les modèles. Nous n'avons pas stratifié les analyses par sexe car nous n'avons pas détecté d'interaction significative entre le sexe et la leptine ($p > 0,3$).

Nous avons d'abord analysé les associations non ajustées entre le niveau de leptine, le polymorphisme *LEPR* et les variables d'intérêt. Nous avons ensuite réalisé des modèles ajustés sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe de l'enfant, prématurité, catégories de poids de naissance, âge de la mère à l'accouchement, prise de poids gestationnelle, diabète gestationnel, niveau d'études des parents et IMC des parents), en considérant le niveau de leptine et le polymorphisme *LEPR* séparément. Enfin, nous avons considéré le niveau de leptine et le polymorphisme *LEPR* simultanément dans un modèle ajusté sur les mêmes facteurs. Nous avons utilisé les quintiles de taux de leptine dans le sang du cordon dans les analyses multiples

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

pour évaluer la linéarité des associations. Nous avons testé deux types d'interaction : la première entre le taux de leptine dans le sang du cordon et le génotype rs9436303 et la deuxième autre entre le taux de leptine dans le sang du cordon et les catégories de poids de naissance.

Afin de réduire le biais de sélection potentiel, nous avons utilisé des techniques d'imputation multiple des valeurs manquantes dues au niveau de leptine, au polymorphisme *LEPR* et aux covariables en générant 40 ensembles indépendants de données imputées. Pour chaque ensemble de données, nous avons utilisé la pondération par probabilité inverse (IPW) pour tenir compte du biais d'attrition potentiel. Cette méthode consiste à attribuer à chaque participant un poids correspondant à la probabilité inverse d'être inclus dans l'échantillon d'analyse dans un modèle de régression logistique ajusté sur les covariables (Howe et al., 2016). Les résultats des différents ensembles de données imputées ont ensuite été combinés selon les règles de Rubin (Bartlett et al., 2015).

Comme analyses de sensibilité, nous avons répété toutes les analyses en cas complets (enfants sans valeurs manquantes pour les covariables) et après avoir exclu les mères atteintes de prééclampsie, car cette affection a été associée à une sécrétion élevée de leptine placentaire (Mise et al., 1998).

5.3. Résultats

5.3.1. Caractéristiques de la population

Comme déjà décrits dans le chapitre 4, les enfants inclus dans nos deux échantillons (enfants avec un pic d'adiposité et enfants avec un rebond d'adiposité) étaient en général similaires ([Tableau 4](#), [Tableau 7](#)). L'IMC moyen [SD] au pic d'adiposité était de 17,5 [1,3] kg/m² et l'âge moyen au rebond d'adiposité de 5,5 [1,4] ans. Par rapport aux enfants exclus de l'échantillon

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

1, les enfants inclus avaient un niveau moyen de leptine dans le sang du cordon plus élevé et la proportion de naissances prématurées était plus faible (*Annexe 7*). Les mères des enfants inclus dans les deux échantillons avaient un niveau d'études plus élevé, étaient plus âgées et fumaient moins souvent pendant la grossesse que celles des enfants exclus. Nous n'avons constaté aucune différence dans la distribution du génotype du polymorphisme *LEPR* ($p=0,53$ et $0,80$ pour les échantillons 1 et 2, respectivement). La fréquence allélique de l'allèle G était de 26,1% et 26,6% dans les échantillons 1 et 2, respectivement.

Tableau 7: Description des populations

	Enfants avec un pic d'adiposité (échantillon 1) N=1713	Enfants avec un rebond d'adiposité (échantillon 2) N=1415
	Moyenne (SD) ou % (N)	Moyenne (SD) ou % (N)
Diabète gestationnel (oui)	6,65 (94)	6,60 (113)
Niveau de leptine dans le sang du cordon (ng/ml)	11,1 (11,0)	11,0 (10,5)
Polymorphisme <i>LEPR</i> rs9436303		
A/A	55,4 (668)	55,0 (551)
A/G	36,9 (445)	36,8 (369)
G/G	7,6 (92)	8,2 (82)
Fréquence de l'allèle G	26,1	26,6

Les nourrissons nés PAG présentaient un taux de leptine moyen [SD] dans le sang du cordon inférieur à celui des enfants nés AAG et GAG (8,3 [0,99] vs 8,9 [0,84] et 9,5 [0,85], $p<0,0001$) (*Annexe 15A*). Nous n'avons trouvé aucune différence significative du niveau moyen de leptine dans le sang du cordon selon le nombre d'allèles à risque portés (*Annexe 15B*).

5.3.2. Taux de leptine dans le sang du cordon, IMC au pic d'adiposité et âge au rebond d'adiposité

Le taux de leptine dans le sang du cordon était négativement associé à l'IMC au pic d'adiposité, tant dans le modèle non ajusté (β [SE] = -0,14 [0,04] kg/m² ; p=0,0001) que dans le modèle entièrement ajusté (-0,19 [0,04] kg/m² ; p<0,0001) (*Tableau 8*). En outre, l'analyse avec les quintiles de leptine a révélé une forme linéaire de l'association avec l'IMC au pic d'adiposité (p-tendance < 0,0001) (*Figure 17A*).

L'association négative entre le niveau de leptine dans le sang du cordon et l'âge au rebond d'adiposité avant tout ajustement (*Tableau 8*) ne restait pas significative dans le modèle multiple. Cependant, lorsque l'on considérait les quintiles du taux de leptine dans le modèle (*Figure 17B*), le quintile le plus élevé était associé négativement à l'âge au rebond d'adiposité comparativement à tous les autres quintiles combinés (β [SE] = -87,3 [39,4] jours ou environ 2,9 [1,3] mois ; p=0,03).

Après ajustement sur le taux de leptine dans le sang du cordon, les enfants nés PAG par rapport aux enfants nés AAG, avaient un IMC plus faible au pic (-0,57 [0,10] kg/m² ; p<.0001) et un âge plus précoce au rebond d'adiposité (-101,0 [39,8] jours ou environ -3,2 [1,3] mois ; p=0,01), tandis que les enfants nés GAG avaient un IMC plus élevé au pic (0,54 [0,12] kg/m² ; p<.0001) (*Tableau 8*). Nous n'avons pas trouvé d'interaction significative entre les catégories de poids de naissance et le niveau de leptine dans le sang du cordon (p>0,15).

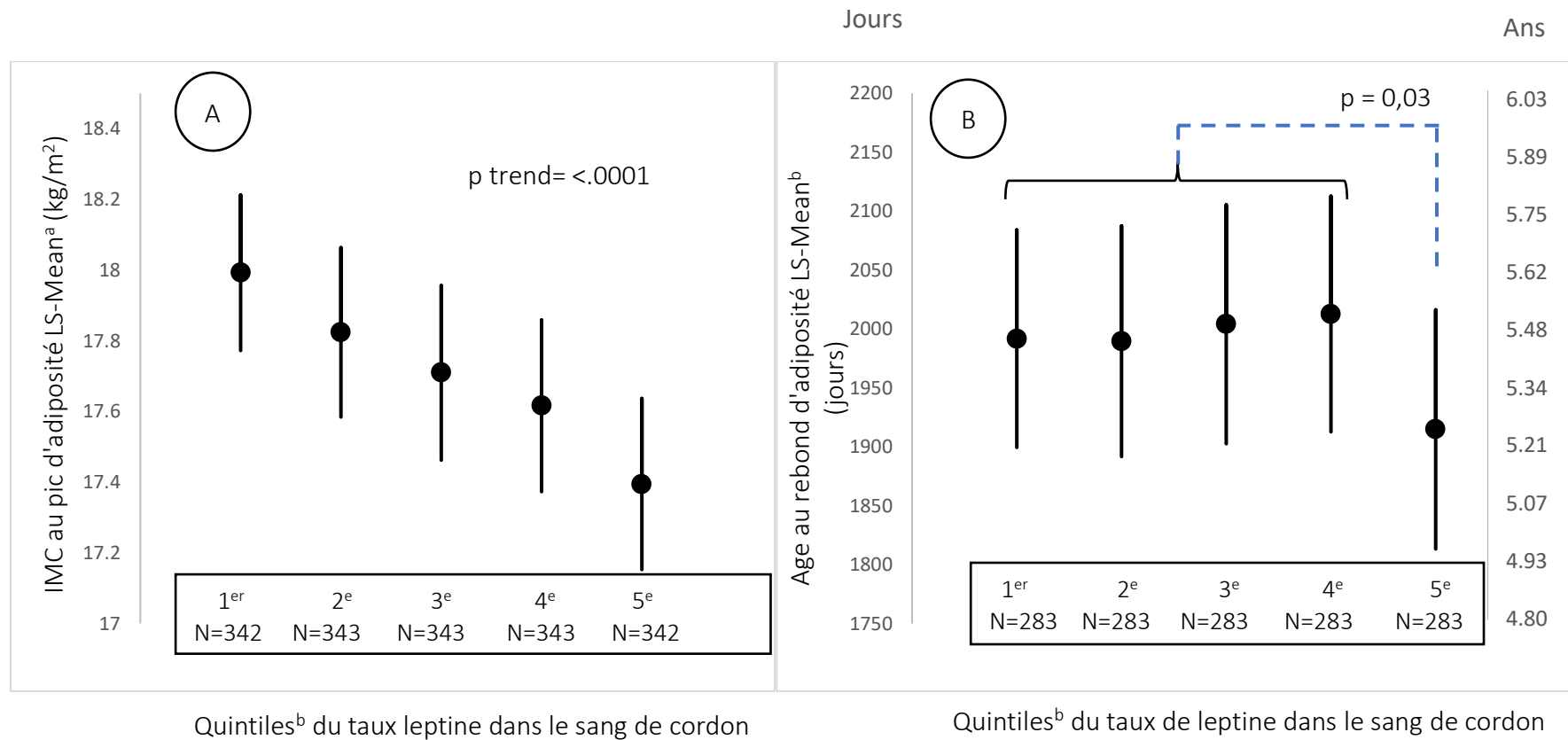


Figure 17: Moyennes ajustées (SE) de A) l'IMC au pic d'adiposité et de B) l'âge au rebond d'adiposité en fonction des quintiles de leptine.

^a Ajusté sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'études des parents, l'IMC des parents, la prise de poids gestationnelle, le diabète gestationnel, le tabagisme maternel pendant la grossesse, la prématurité, les groupes de poids de naissance et le sexe.

^b Quintiles 1, 2, 3 et 4 regroupés et comparés au dernier quintile dans le modèle.

Tableau 8: Résultats des analyses d'association entre le niveau de leptine dans le sang du cordon, le polymorphisme LEPR rs9436303, l'IMC au pic (en kg/m², N=1713^a) et l'âge au rebond d'adiposité (en jours, N=1415^b)

Caractéristiques	Modèles séparés et non ajustés ^c		Modèles séparés ajustés avec le niveau de leptine ^d		Modèles séparés ajustés sur le polymorphisme LEPR ^d		Modèles complètement ajustés ^d	
	β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value	B (SE)	p value
Variable d'intérêt = IMC au pic ; N=1713^a								
Groupe de poids de naissance ^e (réf=AAG)								
PAG			-0.57 (0.10)	<.0001	-0.48 (0.10)	<.0001	-0.57 (0.10)	<.0001
GAG			0.54 (0.12)	<.0001	0.43 (0.12)	0.0002	0.54 (0.12)	<.0001
Leptine dans le sang du cordon (log-transformé)	-0.14 (0.04)	0.0001	-0.19 (0.04)	<.0001			-0.19 (0.04)	<.0001
Rs9436303 (nombre d'allèles G porté)	0.25 (0.06)	<.0001			0.24 (0.06)	<.0001	0.24 (0.06)	<.0001
Variable d'intérêt = Age au rebond ; N=1415^b								
Groupe de poids de naissance ^e (réf=AAG)								
PAG			-101.0 (39.8)	0.01	-94.0 (39.0)	0.02	-104.5 (39.9)	0.009
GAG			20.9 (47.9)	0.66	5.6 (46.8)	0.91	18.1 (47.8)	0.70
Leptine dans le sang du cordon (log-transformé)	-34.9 (15.0)	0.02	-24.7 (17.6)	0.16			-22.7 (17.6)	0.20
Rs9436303 (nombre d'allèles G porté)	65.3 (24.5)	0.008			67.9 (23.6)	0.004	66.6 (23.7)	0.005

^a Échantillon d'enfants avec pic d'adiposité estimé, modèle de régression linéaire après imputation multiple des données manquantes de la leptine, du polymorphisme LEPR et des covariables.

^b Échantillon d'enfants avec rebond d'adiposité estimé, modèle de régression linéaire après imputation multiple sur les données manquantes de la leptine, du polymorphisme LEPR et des covariables.

^c Deux modèles séparés pour la leptine du sang de cordon et le polymorphisme rs9436303 sans aucun ajustement.

^d Ajusté sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'études des parents, l'IMC des parents, la prise de poids gestationnelle, le diabète gestationnel, le tabagisme maternel pendant la grossesse, la prématurité et le sexe.

^e Petit pour l'âge gestationnel (PAG), approprié pour l'âge gestationnel (AAG) et gros pour l'âge gestationnel (GAG) classés selon les références de Gardosi.

5.3.3. Polymorphisme *LEPR*, IMC au pic et âge au rebond d'adiposité

Dans le modèle entièrement ajusté, le port d'un allèle rare (G) du polymorphisme *LEPR* était associé à une augmentation de l'IMC au pic, d'environ 0,24 kg/m² ($p < 0,001$) et à un retard d'âge au rebond d'environ 67 jours (2,2 mois ; $p = 0,005$) (*Tableau 8*). Nous n'avons pas trouvé d'interaction entre le niveau de leptine et le portage de l'allèle G rs9436303 avec les deux variables d'intérêts considérées (p -interaction=0,48 et 0,28 pour l'IMC au pic et l'âge au rebond, respectivement).

5.3.4. Analyse de sensibilité et analyses complémentaires

Les résultats des analyses restreintes aux enfants ne présentant aucune donnée manquante (analyse en cas-complet) sont présentés dans le *Tableau 9*. Les résultats étaient globalement cohérents avec ceux obtenus après imputation multiple et pondération par probabilité inverse. Lorsque les paires mère-enfants présentant des complications de grossesse liées à la prééclampsie étaient exclues de l'analyse, les résultats restaient inchangés (données non présentées).

Tableau 9: Résultats des analyses d'associations en cas complets entre le niveau de leptine dans le sang du cordon, le polymorphisme *LEPR* rs9436303 et l'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité

Caractéristiques	Modèles séparés et non ajustés ^c		Modèles séparés ajustés avec le niveau de leptine ^d		Modèles séparés ajustés sur le polymorphisme <i>LEPR</i> ^d		Modèles complètement ajustés ^d	
	β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value	B (SE)	p value
Variable d'intérêt = IMC au pic d'adiposité			N=1124		N=1047		N=948	
Groupe de poids de naissance ^c (réf=AAG)								
PAG			-0,54 (0,13)	<.0001	-0,48 (0,13)	0,0002	-0,46 (0,14)	0,001
GAG			0,63 (0,14)	<.0001	0,42 (0,14)	0,003	0,59 (0,15)	<.0001
Leptine dans le sang du cordon (log-transformé)	-0,26 (0,04)	0,0002	-0,21 (0,04)	<.0001			-0,20 (0,05)	<.0001
Rs9436303 (nombre d'allèles G porté)	0,24 (0,06)	<.0001			0,22 (0,07)	0,001	0,24 (0,07)	0,001
Variable d'intérêt = Age au rebond d'adiposité			N=928		N=880		N=793	
Groupe de poids de naissance ^e (réf=AAG)								
PAG			-172,46 (52,16)	0,001	-163,13 (53,38)	0,002	-181,82 (56,90)	0,002
GAG			37,12 (56,12)	0,51	3,05 (56,11)	0,96	30,75 (59,72)	0,61
Leptine dans le sang du cordon (log-transformé)	-26,94 (15,34)	0,08	-28,44 (18,42)	0,12			-25,40 (19,43)	0,19
Rs9436303 (nombre d'allèles G porté)	57,84 (24,50)	0,02			80,04 (26,16)	0,002	85,00 (27,46)	0,002

^a Deux modèles séparés pour la leptine du sang de cordon et le polymorphisme rs9436303 sans aucun ajustement.

^b Ajusté sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'études des parents, l'IMC des parents, la prise de poids gestationnelle, le diabète gestationnel, le tabagisme maternel pendant la grossesse, la prématurité et le sexe.

^c Petit pour l'âge gestationnel, approprié pour l'âge gestationnel et gros pour l'âge gestationnel classés selon les références de Gardosi.

^d Ajusté sur le centre, l'âge maternel, le niveau d'études des parents, l'IMC des parents, la prise de poids gestationnelle, le diabète gestationnel, le tabagisme maternel pendant la grossesse, la prématurité et le sexe.

^e Petit pour l'âge gestationnel (PAG), approprié pour l'âge gestationnel (AAG) et gros pour l'âge gestationnel (GAG) classés selon les références de Gardosi.

5.4. Discussion

Nous avons démontré que, quelle que soit la catégorie de poids de naissance, l'augmentation du taux de leptine dans le sang du cordon était associée à une réduction de l'IMC au pic d'adiposité. Le quintile le plus élevé du taux de leptine était associé à un âge plus précoce au rebond d'adiposité par rapport aux autres quintiles (*Figure 17*). Le fait d'être porteur de l'allèle rare G du polymorphisme *LEPR* rs9436303 n'a pas modulé ces associations mais était indépendamment lié à un IMC plus élevé au pic et à un âge plus tardif au rebond d'adiposité.

Un IMC élevé au pic et un âge précoce au rebond ont été associés à un IMC accru, au risque de maladie cardiovasculaire et à l'obésité plus tard dans l'enfance et à l'âge adulte (Aris et al., 2019; Fonseca et al., 2021; Péneau et al., 2017). Cependant, dans leurs travaux sur la cohorte ELANCE, Rolland-Cachera et Péneau ont mis en évidence deux courbes d'évolution de l'IMC à risque d'obésité ultérieure (Rolland-Cachera & Péneau, 2013) : une première courbe d'IMC marquée par un IMC élevé à tout âge et une seconde caractérisée par un IMC faible au pic suivi d'un rebond précoce et d'une augmentation ultérieure de l'IMC. Selon cette étude, les enfants présentant un rebond précoce avaient un IMC plus faible avant et plus élevé après le rebond, en moyenne, et présentaient un risque accru de surpoids à l'âge adulte (Rolland-Cachera & Péneau, 2013). Nous avons interprété nos résultats sur l'association entre la leptine du sang du cordon et le polymorphisme *LEPR* à la lumière de cette courbe décrite précédemment.

À notre connaissance, aucune étude antérieure n'a analysé la leptine du sang du cordon en association avec ces caractéristiques spécifiques, mais plusieurs études se sont intéressées à l'IMC à des âges précis dans la petite enfance ou dans l'enfance. Dans une étude prospective portant sur 642 enfants nés en Grèce, Karakosta et al. ont montré qu'un niveau élevé de leptine

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

dans le sang du cordon était lié à un IMC réduit de l'âge de 6 mois à 4 ans (Karakosta et al., 2016). De même, d'autres études portant sur des paires mère-enfants ont rapporté une association inverse significative entre le niveau de leptine dans le sang du cordon et à la fois le z-score d'IMC et le gain de poids au cours de la première année de vie (Kaar et al., 2014; Parker et al., 2011; Telschow et al., 2019). Plusieurs analyses menées dans la cohorte du *Project VIVA* ont montré un faible niveau de leptine dans le sang du cordon lié à une petite taille et un petit poids de naissance (Mantzoros et al., 2009) et un z-score d'IMC accru à l'âge de 3 ans (Boeke et al., 2013) mais de faibles mesures d'adiposité de l'enfance au début de l'adolescence (L.-J. Li et al., 2018). Une méta-analyse récente incluant certaines de ces études a conclu que des niveaux de leptine plus élevés dans le sang du cordon étaient associés à une adiposité plus faible jusqu'à l'âge de 3 ans, mais pas entre 4 et 7 ans (Bagias et al., 2021). Nos résultats présentaient une certaine cohérence avec cette synthèse car ils suggèrent qu'un niveau élevé de leptine dans le sang du cordon est associé à un IMC réduit au pic d'adiposité mais à un âge plus précoce au rebond d'adiposité. Cette courbe, caractérisée par un IMC réduit au pic plus probablement suivi d'un âge précoce au rebond (ligne pointillée dans l'[Annexe 16](#)), correspond précisément à la courbe d'évolution de l'IMC à risque décrite par Rolland-Cachera et Péneau et mentionné dans le paragraphe précédent (Rolland-Cachera & Péneau, 2013).

Les mécanismes sous-jacents à ces associations ne sont toujours pas clairs et méritent d'être élucidés ou tout au moins discutés. En postnatal, l'hormone leptine régule la satiété, et son niveau circulant est positivement corrélé à la satiété (Attele et al., 2002; Friedman, 2009; Klok et al., 2007). Une réduction du niveau de leptine circulante augmente la prise alimentaire et la masse grasse corporelle et vice versa (Friedman, 2009; Taine et al., 2020). Ceci est cohérent avec nos résultats montrant qu'un niveau de leptine plus faible à la naissance est

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

associé à un IMC plus élevé au pic d'adiposité. De plus, des études animales suggèrent qu'en plus de son rôle dans la satiété, la leptine contribuerait à la modification de la libération d'autres hormones de croissance dans l'hypothalamus (Watanobe, 2002) et à la régulation de certaines fonctions neuroendocriniennes (Park & Ahima, 2015).

Nos résultats pourraient expliquer en partie la prise de poids postnatale rapide observée chez les enfants nés PAG par rapport aux autres enfants, étant donné que le taux de leptine était en moyenne plus faible chez les enfants nés PAG que chez leurs pairs (Fonseca et al., 2021; Yeung et al., 2018). Cependant dans notre étude, le fait d'être né PAG était associé à un IMC plus faible au pic d'adiposité, indépendamment du taux de leptine dans le sang du cordon, ce qui suggère que différents mécanismes physiologiques sont impliqués dans le phénomène de rattrapage de la croissance. En particulier, les nourrissons nés PAG ont généralement subi un déficit nutritionnel in utero et présentent une composition corporelle anormale avec une masse maigre plus faible et un risque plus élevé de développer des troubles métaboliques ultérieurement (Lévy-Marchal & Czernichow, 2006; K. K. L. Ong et al., 2002).

Nos résultats révèlent également que le niveau très élevé de leptine dans le sang du cordon était associé à un âge au rebond plus précoce. La leptine mesurée dans le sang veineux du cordon se compose de la leptine placentaire et fœtale (Taine et al., 2020; West et al., 2019). Le placenta est l'un des principaux sites de production de leptine pendant la grossesse, et une partie de la leptine produite dans le placenta passe dans la circulation fœtale. Ainsi, la leptine du sang du cordon pourrait refléter à la fois la leptine placentaire et la leptine fœtale, mais la proportion de la concentration de leptine placentaire mesurée dans le sang du cordon à la naissance est inconnue (K. Ong et al., 1999). Selon certaines études, la production de leptine placentaire augmente pendant l'hypoxie fœtale en réponse à une condition intra-utérine

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

défavorable (de Knekt et al., 2021; Mise et al., 1998). Un taux de leptine dans le sang du cordon ombilical plus élevé qu'attendu pour une quantité donnée de masse grasse pourrait être un marqueur de conditions intra-utérines défavorables, elles-mêmes associées à des courbes d'évolution de l'IMC caractérisées par un rebond précoce (Lévy-Marchal & Czernichow, 2006; K. K. L. Ong et al., 2002). Cette suggestion est cohérente avec l'hypothèse de l'existence d'une programmation fœtale de la courbe de l'IMC au rebond d'adiposité suggérée par plusieurs auteurs (Attig et al., 2008; Breier et al., 2001; Brynhildsen et al., 2013; McMillen et al., 2006). Notre analyse de sensibilité a révélé des résultats similaires avec ou sans l'exclusion des mères présentant une prééclampsie, mais leur nombre était très faible.

Pour exercer son action sur la satiété chez l'individu, la leptine se lie à des récepteurs hypothalamiques. Une altération de l'expression du gène *LEPR* peut entraîner une résistance à la leptine et ainsi moduler l'effet de satiété de la leptine pendant l'enfance et affecter la courbe d'IMC et le rebond. La résistance à la leptine se caractérise par l'incapacité de la leptine à atteindre la cellule cible en raison d'une expression réduite du *LEPR* ou d'une perturbation de la signalisation du *LEPR*. Cette résistance entraîne une diminution de l'efficacité de son action et une diminution importante de l'effet de la leptine sur la satiété (Obradovic et al., 2021). Ainsi, les effets de la leptine sur l'appétit et la masse corporelle sont altérés et peuvent entraîner une sécrétion plus élevée de leptine comme mécanisme compensatoire. Son action sur la satiété ne se produit que dans la période postnatale, il n'y a donc aucune raison de croire qu'un changement du niveau du *LEPR* pourrait affecter la production prénatale de leptine comme mécanisme compensatoire, ce qui explique pourquoi aucune association entre les niveaux de leptine dans le sang du cordon et le génotype *LEPR* n'était attendue. En effet, nous n'avons pas trouvé de différence dans le niveau de leptine dans le sang du cordon entre les porteurs ou non

Chapitre 5 : La leptine dans le sang du cordon et un polymorphisme génétique de son récepteur

de l'allèle rare G rs9436303 du *LEPR*. Notre hypothèse selon laquelle l'allèle G interagirait dans l'association entre le niveau de leptine dans le sang du cordon et la croissance précoce n'a pas été confirmée par nos résultats. Cependant, les enfants porteurs de l'allèle G avaient un IMC plus élevé au pic et un âge plus tardif au rebond (ligne pointillée dans la figure [Annexe 16](#)). Dans une étude d'association pangénomique précédente, qui comprenait 7215 enfants issus de cinq cohortes européennes, le fait de porter l'allèle G était également associé à un IMC plus élevé au pic, et le génotype rs9436303 expliquait 0,3 % de la variance de l'IMC au pic d'adiposité (Couto Alves et al., 2019), contre 1,3 % dans notre étude (données non présentées). À notre connaissance, l'association entre le génotype rs9436303 et l'âge au rebond, n'a pas été étudiée dans des études génétiques précédentes. Une étude s'est penchée sur le lien entre 28 polymorphismes du *LEPR* et l'IMC chez 522 enfants espagnols âgés de 6 à 15 ans et a montré une forte association entre le polymorphisme rs11804091 et les traits liés à l'obésité chez les enfants (Olza et al., 2017). L'allèle rare rs11804091 a été décrit en déséquilibre de liaison avec rs9436303 ($R_2=0,502$). Des variants du *LEPR* pourraient ainsi déterminer la courbe globale de l'IMC, indépendamment du niveau de leptine dans le sang du cordon, et des travaux supplémentaires seraient nécessaires pour étudier l'association à long terme avec l'obésité de l'adulte. Toutefois, une analyse systématique et une méta-analyse de 17 études menées chez des adultes ont examiné l'association entre trois autres variants du *LEPR* et les phénotypes liés à l'obésité et n'ont trouvé aucune association avec le surpoids chez l'adulte (Bender et al., 2011). La variation génétique du *LEPR* peut avoir des effets différents selon le variant considéré et la fenêtre d'âge explorée, comme pour le taux de leptine. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes physiologiques impliqués et les conséquences à long terme de la variation génétique du *LEPR* sur la courbe d'IMC.

5.5. Forces et limites

Cette étude est l'une des premières à examiner les liens entre le niveau de leptine dans le sang du cordon et le polymorphisme rs9436303 du *LEPR* et la courbe d'évolution de l'IMC, en particulier au pic et au rebond d'adiposité. Cependant, la leptine du sang de cordon reflète à la fois la leptine placentaire et fœtale, ce qui limite l'interprétation concernant l'origine (placentaire ou fœtale) de la variabilité de la leptine dans notre échantillon. Il convient de noter que des études antérieures ont montré que le niveau de leptine dans le sang du cordon n'était pas corrélé au niveau de leptine ou à l'IMC de la mère, mais au poids et à la taille de naissance, à l'indice pondéral et au rapport poids/taille (Clapp & Kiess, 1998; Laml et al., 2001). Ces données confirment que la leptine du sang de cordon reflète la masse grasse fœtale, suggérant que la leptine mesurée dans le sang de cordon est principalement d'origine fœtale et renforce la pertinence de se fier au niveau de leptine du sang de cordon comme indicateur de l'adiposité néonatale. Cependant, notre étude n'a pas été conçue dans le but de développer une signature biologique à la naissance qui pourrait servir d'outil dans la pratique clinique de routine pour la détection précoce des enfants à risque de développer une obésité pendant l'enfance ; d'autres études dédiées seraient nécessaires à cette fin.

Synthèse et conclusion

Nous avons montré que le niveau de leptine dans le sang du cordon et le génotype du polymorphisme *LEPR* rs9436303 interfèrent avec la courbe dévolution de l'IMC chez les enfants, indépendamment l'un de l'autre et des catégories de poids de naissance. Ces résultats illustrent le rôle de la composition corporelle au début de la vie dans la programmation de l'adiposité infantile. En plus d'être un marqueur de l'adiposité fœtale, le niveau de leptine dans le sang du cordon pourrait également refléter un environnement intra-utérin défavorable et pourrait prédire une courbe d'évolution de l'IMC à risque d'obésité ultérieure.

CHAPITRE 6 : Expositions aux polluants atmosphériques pendant la grossesse

6.1. Introduction

Comme décrit dans le chapitre 1, une exposition maternelle à certains polluants pendant la grossesse est un déterminant potentiel de la santé ultérieure de la descendance comme le poids de naissance ou le risque ultérieur d'obésité (X. Li et al., 2017; Parasin et al., 2021; Pedersen et al., 2012; Zheng et al., 2019). Quelques études se sont notamment intéressées à l'effet de l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique (la teneur en dioxyde d'azote (NO_2), en particules aérodynamiques fines (PM, *particulate matter*) de 2,5 μm de diamètre ($\text{PM}_{2,5}$) et de 10 μm de diamètre (PM_{10})) pendant la grossesse sur la courbe d'évolution de l'IMC des enfants (de Bont et al., 2020; Kim et al., 2018; McConnell et al., 2015; Tan et al., 2021; Weyde et al., 2018). Une analyse longitudinale menée sur plus de 2000 enfants californiens a ainsi conclu qu'une exposition plus élevée aux polluants atmosphériques à proximité des routes (les oxydes d'azote) pendant la grossesse et la première année de vie était associée à une croissance plus rapide de l'IMC et à un IMC plus élevé à l'âge de 10 ans, indépendamment des expositions ultérieures de l'enfant (Kim et al., 2018). Concernant les expositions prénatales aux $\text{PM}_{2,5}$, à notre connaissance, seule une étude a examiné l'association avec l'âge/l'IMC au pic et au rebond d'adiposité, sans mettre en évidence d'association significative (Fleisch et al., 2019b). Ainsi, les conséquences des expositions liées à l'environnement urbain périnatal sur la croissance de l'enfant et le développement de l'adiposité pendant l'enfance ne sont pas encore bien comprises. Selon certaines études, les caractéristiques liées au sexe pourraient influencer le transport biologique des produits chimiques présents dans les polluants de l'environnement et donc entraîner des effets différentiels sexe-spécifiques de l'exposition aux polluants atmosphériques (Clougherty, 2010; Z. Zhang et al., 2021). De même, les facteurs sociaux et comportementaux pourraient

contribuer aux effets différentiels de la pollution atmosphérique selon sexe (Fleisch et al., 2017; Kim et al., 2018).

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était d'analyser les associations entre les expositions maternelles pendant la grossesse aux polluants de l'air (NO₂, PM₁₀ et PM_{2,5}), et l'âge/IMC au pic et au rebond d'adiposité de l'enfant en prenant en compte l'environnement bâti et le contexte social du quartier.

6.2. Matériel et méthodes

6.2.1. Sélection de la population

Comme dans les autres parties de ce travail, nous avons inclus les deux populations d'enfants EDEN ayant des données disponibles pour le pic et le rebond d'adiposité, correspondant respectivement à 1713 enfants et 1415 enfants (*Figure 10*). Parmi eux, 1691 et 1401 enfants avaient des données disponibles pour les polluants de l'air considérés dans cette étude, respectivement pour le pic et le rebond d'adiposité.

6.2.2. Analyses statistiques

Nous avons décrit avec moyenne (SD) ou pourcentage (N) toutes les variables environnementales (les polluants NO₂, PM₁₀ et PM_{2,5} ainsi que les facteurs du contexte de vie, la densité de population, le degré de végétalisation et l'indice de défavorisation sociale). Une analyse de corrélations entre les différents facteurs environnementaux a été réalisée.

Nous avons utilisé des modèles de régression linéaire multiple pour tester les associations entre l'exposition maternelle aux polluants pendant la grossesse et l'âge/IMC au pic et au rebond d'adiposité et avons réalisé des analyses en stratifiées sur le sexe pour étudier

Chapitre 6 : Expositions aux polluants atmosphériques pendant la grossesse

la modification potentielle ces effets. Les variables d'ajustement ont été identifiées à partir de la littérature et sélectionnées par un DAG (*Directed Acyclic Graph*) afin de garantir un ajustement minimal (*Annexe 17*).

Différents modèles ont été utilisés afin de distinguer différents niveaux d'ajustement pertinents (*Figure 18*) :

- Le modèle 0 considérait un polluant atmosphérique par modèle sans aucun ajustement.
- Le modèle 1 consistait à ajuster le modèle 0 sur le centre, l'âge de la mère, le niveau d'études de la mère, la parité, le tabagisme pendant la grossesse et le sexe de l'enfant.
- Le modèle 2, proposait un ajustement supplémentaire sur les variables de l'environnement urbain (la densité de population, l'indice de végétation et l'indice de défavorisation sociale) dans le même modèle.
- Dans le modèle 3, en plus des variables prises en compte dans le modèle 2, nous avons ajusté conjointement sur NO₂ et PM₁₀ d'une part (modèle 3a) et d'autre part sur NO₂ et PM_{2.5} (modèle 3b) étant donné la forte corrélation entre les PM.

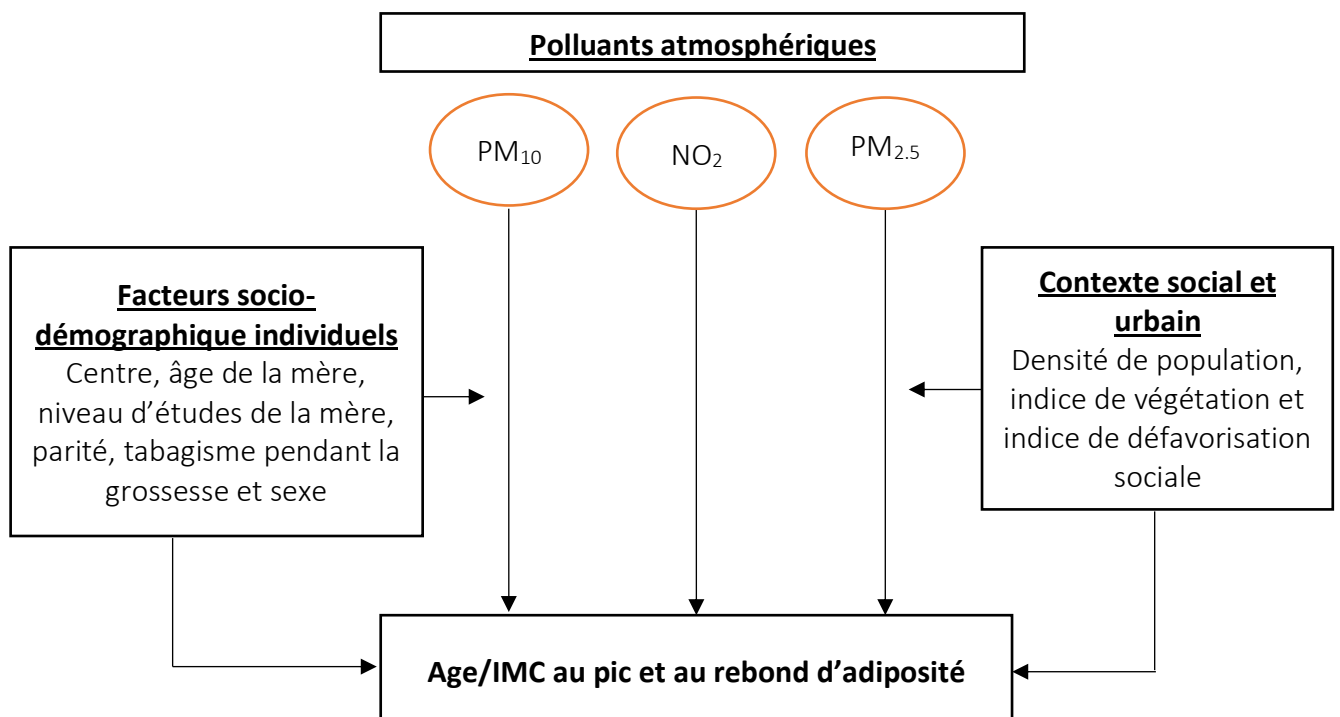


Figure 18: Schéma conceptuel des facteurs environnementaux associés au pic et au rebond d'adiposité

Étant donné le nombre limité de données manquantes, toutes les analyses ont été réalisées en cas complets (*Annexe 3*).

Afin de faciliter l'interprétabilité de nos résultats, toutes les variables environnementales exceptées la densité de population ont été standardisées par la moyenne centrée réduite, avant d'être incluses dans les modèles de régression.

Comme analyse de sensibilité, nous avons examiné l'interaction entre l'exposition maternelle au NO₂ et la densité de population dans les modèles 3a et 3b, c'est-à-dire avec ajustement sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain.

6.3. Résultats

6.3.1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des enfants inclus dans cette analyse en fonction de la variable d'intérêt considérée sont présentées dans le *Tableau 10*. Les 2 populations d'enfants avec le pic et le rebond d'adiposité estimés étaient très similaires. L'âge moyen [SD] au pic d'adiposité était de 9,8 [2,0] mois ; l'IMC moyen [SD] au pic d'adiposité était de 17,5 [1,1] kg/m² ; l'âge moyen [SD] au rebond d'adiposité était de 5,5 [1,4] ans ; l'IMC moyen [SD] au rebond d'adiposité était de 15,3 [1,1] kg/m². Les expositions moyennes aux polluants de l'air au cours de la grossesse étaient respectivement de 21,4 [4,9] ; 12,3 [1,6] ; 18,1 [2,0] µg/m³ pour NO₂, PM_{2.5} et PM₁₀. La densité de population moyenne était de 3891 [4256] habitants par km².

Tableau 10: Description des populations

	Enfants avec un pic d'adiposité N=1691	Enfants avec un rebond d'adiposité N=1401
	Moyenne (SD) or % (N)	Moyenne (SD) or % (N)
Sexe (garçons)	51,6 (873)	52,6 (737)
Non fumeuse pendant la grossesse	74,3 (1256)	76,9 (1077)
Age maternel (ans)	29,7 (4,8)	29,9 (4,7)
Niveau d'études de la mère (ans)	13,8 (2,6)	14,0 (2,6)
Age au pic (mois)	9,8 (2,0)	9,8 (2,0)
IMC au pic (kg/m ²)	17,5 (1,3)	17,5 (1,3)
Age au rebond (ans)	5,5 (1,4)	5,5 (1,4)
IMC au rebond (kg/m ²)	15,3 (1,1)	15,3 (1,1)
NO ₂ (µg/m ³)	21,4 (4,9)	21,3 (4,9)
PM _{2.5} (µg/m ³)	12,3 (1,6)	12,2 (1,5)
PM ₁₀ (µg/m ³)	18,1 (2,0)	18,1 (1,9)
Indice de végétation	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)
Densité de population (par km ²)	3894,3 (4261,7)	3748,4 (4178,5)

Les résultats de l'analyse de corrélation entre les différents facteurs d'exposition sont présentés dans la [Figure 19](#). Nous avons trouvé une corrélation positive et presque parfaite entre les PM ($r=0,95$). L'indice de végétation était négativement corrélé à tous les autres facteurs. La corrélation entre les NO₂ avec les PM était de 0,68 et de 0,56 avec la densité de population.

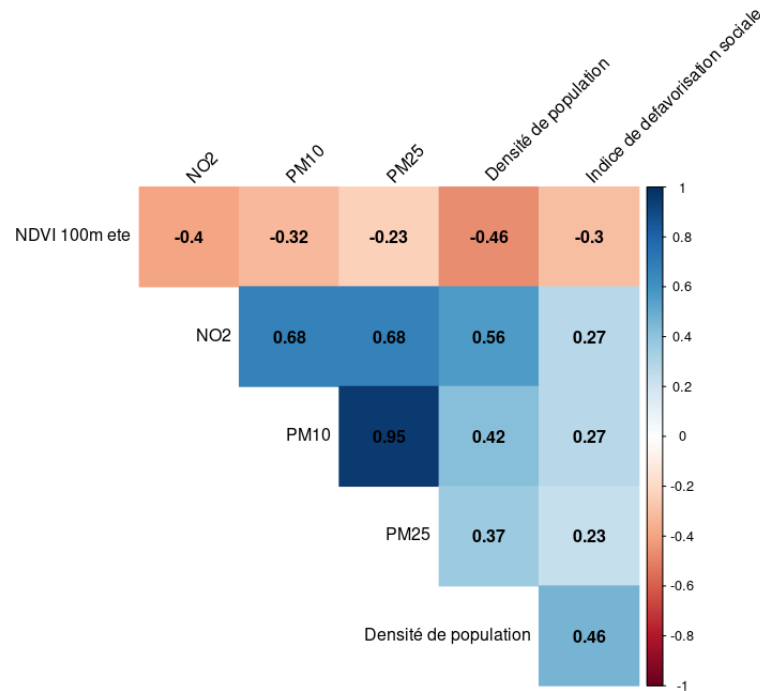


Figure 19: Corrélation entre les facteurs d'expositions maternelles pendant la grossesse.

6.3.2. Association entre les polluants de l'air et l'âge/IMC au pic

Le [Tableau 11](#) représente les β [IC] des analyses d'association des 4 modèles entre les polluants de l'air et l'âge/IMC au pic. Chez les garçons, une augmentation de l'exposition maternelle aux $PM_{2.5}$ et aux PM_{10} était associée à un âge au pic plus tardif (β [SE] =3,95[2,0] ; $p=0,04$ pour les $PM_{2.5}$ et 4,42 [2,0] ; $p=0,03$ pour les PM_{10}) et à un IMC au pic d'adiposité plus faible (-0,10[0,04] ; $p=0,02$ pour les $PM_{2.5}$ et -0,11[0,04] ; $p=0,01$ pour les PM_{10}). Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de confusion et sur le NO_2 (modèle 3a et 3b), les résultats restaient significatifs ou à la limite de la signification statistique, sauf pour les $PM_{2.5}$ et l'IMC au pic qui n'étaient plus associés ($p=0,27$).

Chez les filles, nous n'avons mis en évidence aucune association entre les polluants et l'âge et l'IMC au pic d'adiposité. La densité de population était associée positivement à l'IMC au pic (0,09 [0,04] ; $p=0,04$), dans le modèle avec ajustement uniquement sur les covariables (modèle 2, [Annexe 18](#)). Lorsqu'on co-ajustait sur les polluants (Modèles 3a et 3b), cette association disparaissait.

Tableau 11: Résultats (β [SE]) des analyses d'association entre les polluants et l'âge/IMC au pic d'adiposité

		Age au pic				IMC au pic			
		Filles		Garçons		Filles		Garçons	
		β [SE]	pvalue	β [SE]	pvalue	β [SE]	pvalue	β [SE]	pvalue
NO ₂	Modèle 0	1,27 [2,30]	0,58	2,29 [1,99]	0,25	-0,01 [0,05]	0,77	-0,07 [0,04]	0,13
	Modèle 1	0,03 [2,58]	0,99	1,69 [2,27]	0,46	0,05 [0,06]	0,34	-0,03 [0,05]	0,58
	Modèle 2	-1,98 [3,01]	0,51	0,33 [2,65]	0,90	0,02 [0,07]	0,79	-0,03 [0,06]	0,65
	Modèle 3a	-1,59 [3,59]	0,66	-3,13 [3,21]	0,33	-0,01 [0,08]	0,93	0,02 [0,07]	0,80
	Modèle 3b	-2,84 [3,52]	0,42	-2,83 [3,07]	0,36	0,02 [0,08]	0,78	0,04 [0,07]	0,56
PM _{2.5}	Modèle 0	0,27 [2,38]	0,91	3,95 [2,00]	0,05	-0,04 [0,05]	0,45	-0,10 [0,04]	0,02
	Modèle 1	-1,42 [3,45]	0,68	4,83 [3,03]	0,11	0,05 [0,07]	0,48	-0,04 [0,07]	0,57
	Modèle 2	-1,89 [3,60]	0,60	5,21 [3,16]	0,10	0,05 [0,08]	0,53	-0,08 [0,07]	0,24
	Modèle 3a	-0,86 [4,29]	0,84	7,32 [3,83]	0,06	0,05 [0,09]	0,56	-0,09 [0,09]	0,27
PM ₁₀	Modèle 0	1,56 [2,38]	0,51	4,42 [2,01]	0,03	-0,04 [0,05]	0,40	-0,11 [0,04]	0,01
	Modèle 1	1,09 [3,02]	0,72	4,90 [2,61]	0,06	0,02 [0,06]	0,79	-0,07 [0,06]	0,27
	Modèle 2	0,20 [3,28]	0,95	5,07 [2,80]	0,07	0,00 [0,07]	0,97	-0,12 [0,06]	0,06
	Modèle 3b	1,80 [3,83]	0,64	6,59 [3,25]	0,04	-0,01 [0,08]	0,91	-0,14 [0,07]	0,06

Modèle 0 : Modèle univarié

Modèle 1 : Modèle ajusté sur le centre, l'âge et le niveau d'études de la mère, le sexe, la parité, le tabagisme pendant la grossesse

Modèle 2 : Modèle ajusté sur les covariables et sur les variables de l'environnement urbain (densité de population, indices de défavorisation et de végétation)

Modèle 3a : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM_{2.5} et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain

Modèle 3b : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM₁₀ et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain

6.3.3. Association entre les polluants de l'air et l'âge/IMC au rebond

Chez les garçons, nous n'avons identifié aucune association entre l'exposition maternelle aux polluants pendant la grossesse et l'âge/IMC au rebond d'adiposité (*Tableau 14*).

Chez les filles, lorsqu'on prenait en compte dans le même modèle NO₂ et PM_{2.5} ou PM₁₀, une augmentation de l'exposition maternelle au NO₂ était associée à un âge au rebond plus tardif (92,0 [31,9] ; p=0,004 et 92,4 [31,3] ; p=0,003, respectivement pour le modèle 3a et 3b), alors qu'une augmentation de l'exposition aux PM_{2.5} et PM₁₀ était associée à un âge au rebond plus précoce (-90,8 [19,3] ; p=0,02 et -88,7 [35,4] ; p=0,01, respectivement pour PM_{2.5} et PM₁₀) dans les modèles 3a et 3b. L'indice de végétation était associé négativement à l'âge au rebond d'adiposité (-44,4 [20,8] ; p=0,03) dans le modèle avec ajustement sur les covariables (Modèle 1, *Annexe 19*). Le co-ajustement sur les polluants faisait disparaître cette association entre l'indice de végétation et l'âge au rebond (Modèle 3a et 3b).

Nous n'avons trouvé aucune association significative entre l'exposition prénatale aux polluants et l'IMC au rebond d'adiposité.

6.3.4. Résultats des analyses de sensibilité

L'analyse d'interaction entre NO₂ et la densité de population dans les modèles 3a et 3b, c'est-à-dire avec ajustement sur toutes les covariables et variables du contexte social de vie n'a montré aucune interaction significative chez les filles et chez les garçons (résultats non présentés).

Tableau 12: Résultats (β [SE]) des analyses d'association entre les polluants et l'âge/IMC au rebond d'adiposité

		Age au rebond				IMC au rebond			
		Filles		Garçons		Filles		Garçons	
		β [SE]	pvalue	β [SE]	pvalue	β [SE]	pvalue	β [SE]	pvalue
NO ₂	Modèle 0	45,67 [20,07]	0,02	21,14 [18,57]	0,26	0,03 [0,04]	0,53	0,03 [0,04]	0,42
	Modèle 1	58,82 [22,42]	0,01	24,12 [20,80]	0,25	0,02 [0,05]	0,65	0,06 [0,05]	0,20
	Modèle 2	51,78 [26,87]	0,05	14,75 [24,44]	0,55	-0,00 [0,06]	1,00	0,04 [0,06]	0,46
	Modèle 3a	91,96 [31,94]	0,00	10,21 [29,33]	0,73	-0,06 [0,07]	0,41	0,03 [0,07]	0,62
	Modèle 3b	92,37 [31,28]	0,00	10,40 [28,25]	0,71	-0,04 [0,07]	0,57	0,02 [0,06]	0,70
PM _{2,5}	Modèle 0	-7,56 [21,38]	0,72	12,56 [19,08]	0,51	0,05 [0,05]	0,24	-0,00 [0,04]	0,93
	Modèle 1	-16,75 [31,28]	0,59	15,26 [28,68]	0,59	0,08 [0,07]	0,23	0,07 [0,07]	0,31
	Modèle 2	-29,03 [33,17]	0,38	16,99 [29,95]	0,57	0,09 [0,07]	0,21	0,04 [0,07]	0,57
	Modèle 3a	-90,78 [39,34]	0,02	10,09 [35,94]	0,78	0,13 [0,08]	0,13	0,02 [0,08]	0,85
PM ₁₀	Modèle 0	-8,20 [21,71]	0,71	11,56 [19,53]	0,55	0,05 [0,05]	0,26	0,02 [0,04]	0,66
	Modèle 1	-11,92 [27,70]	0,67	15,39 [25,26]	0,54	0,06 [0,06]	0,35	0,08 [0,06]	0,15
	Modèle 2	-34,50 [30,47]	0,26	15,44 [27,17]	0,57	0,06 [0,06]	0,35	0,05 [0,06]	0,42
	Modèle 3b	-88,66 [35,40]	0,01	9,65 [31,40]	0,76	0,08 [0,08]	0,27	0,04 [0,07]	0,61

Modèle 0 : Modèle univarié

Modèle 1 : Modèle ajusté sur le centre, l'âge et le niveau d'études de la mère, le sexe, la parité, le tabagisme pendant la grossesse

Modèle 2 : Modèle ajusté sur les covariables et sur les variables de l'environnement urbain (densité de population, indices de défavorisation et de végétation)

Modèle 3a : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM_{2,5} et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain

Modèle 3b : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM₁₀ et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain

6.4. Discussion

Les résultats de ce chapitre ont montré que les expositions maternelles aux polluants de l'air pendant la grossesse étaient associées aux caractéristiques de la courbe d'évolution de l'IMC chez les enfants, avec des associations différentes chez les filles et chez les garçons. Chez les filles, une augmentation de l'exposition prénatale au NO₂ était associée à un âge au rebond d'adiposité plus tardif alors que l'exposition prénatale aux PM était associée à un âge au rebond d'adiposité plus précoce. Chez les garçons, une augmentation de l'exposition prénatale aux PM, était associée un âge au pic plus tardif et à un IMC au pic d'adiposité plus faible.

A notre connaissance, aucune étude n'a auparavant analysé l'association entre les expositions prénatales aux polluants atmosphériques et l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité des enfants. Nous avons observé une association positive entre l'exposition au NO₂ et l'âge au rebond d'adiposité chez les filles, suggérant une plus faible susceptibilité à l'obésité à un âge ultérieur. Ces résultats concordent partiellement avec certains travaux antérieurs. Dans une analyse menée dans l'étude HELIX (Human Early Life Exposome), Vrijheid et *al.* ont montré que l'exposition prénatale au NO₂ à l'intérieur du domicile était associée à une augmentation de l'IMC en 6 et 11 ans (Vrijheid et *al.*, 2020). Une étude menée au sein d'une cohorte prospective en Chine sur le lien entre l'exposition au NO₂ pendant la grossesse et la courbe d'évolution de l'IMC des enfants entre la naissance et 6 ans a identifié 3 trajectoires spécifiques d'évolution de l'IMC (lente, normale et rapide) ; dans cette étude, une exposition plus élevée au NO₂ était associée à un risque plus élevé de trajectoire lente et rapide (Tan et *al.*, 2021). Conformément à nos résultats, une exposition plus élevée au NO₂ au cours du premier trimestre de la grossesse était associée à un risque réduit d'avoir une courbe de croissance accélérée de l'IMC, dans la cohorte de naissance espagnole INMA (Fossati et *al.*,

2020). Ces deux études menées en Chine et en Espagne n'ont pas exploré un potentiel effet différentiel lié au sexe des enfants. Ces travaux montrent que l'effet de l'exposition prénatale au NO₂ contribuerait de façon importante à l'évolution de la courbe d'IMC ultérieure et mérite d'être approfondi.

Concernant les particules fines (PM_{2.5} et PM₁₀), elles étaient associées à un âge au rebond plus précoce chez les filles uniquement. Ces résultats sont en partie cohérents avec la littérature. Dans le projet Helix qui a porté sur 1301 enfants de 6 cohortes européennes longitudinales prospectives incluant un sous-échantillon de la cohorte EDEN, Vrijheid et *al.* ont analysé 77 expositions environnementales prénatales y compris les PM en lien avec le z-score d'IMC, le surpoids et l'obésité entre 6 et 11 ans (Vrijheid et al., 2020). Une exposition plus élevée aux PM_{2.5} était associée à un z-score d'IMC plus élevé. Conformément à cette précédente étude, Chui et *al.* ont également mis en évidence une association positive entre l'exposition aux PM_{2.5} dans les 2 premiers trimestres de grossesse et le z-score d'IMC à 4 ans chez les garçons mais pas chez les filles (Chiu et al., 2017). Nous avons aussi montré que l'exposition prénatale aux PM étaient associées à un âge au pic tardif et à un IMC plus faible au pic chez les garçons. En revanche, Fleisch et *al.* n'ont trouvé aucune association entre l'exposition prénatale aux PM_{2.5} et l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité dans l'étude transversale menée auprès de plus de 1600 enfants de la cohorte *Project VIVA* (Fleisch et al., 2019b). Cette discordance dans la littérature pourrait être dû à la différence entre les périodes d'exposition prises en compte dans chaque étude considérée comme décrite par Bloemasma et ses collaborateurs, aux différences entre les modèles d'estimation utilisés pour la mesure des expositions mais aussi à la structure de confusion résiduelle (Bloemasma et al., 2022). La concentration en NO₂ est un marqueur du trafic routier alors que la concentration de PM a des

Chapitre 6 : Expositions aux polluants atmosphériques pendant la grossesse

sources variées incluant le chauffage urbain, l'agriculture, le trafic et les industries (Deng et al., 2016; Kan et al., 2012). La proximité au trafic est généralement associée aux caractéristiques socioéconomiques individuelles, elles-mêmes liées à la santé, mais les structures de corrélation entre ces différents facteurs peuvent différer d'une/un ville/pays à l'autre (Bolte et al., 2010; Mannocci et al., 2019). Une revue systématique de 45 études a souligné l'importance du rôle et des caractéristiques maternelles démographiques et socio-économiques dans l'association entre l'exposition aux particules et le faible poids de naissance, la naissance prématurée, le petit poids pour l'âge gestationnel (Heo et al., 2019).

Nos résultats soulignent l'importance de s'intéresser aux périodes prénatales et postnatales précoces. Certains travaux suggèrent que le développement de l'adiposité pourrait être plus sensible à la pollution atmosphérique considérée selon la fenêtre d'exposition (Bloemsma et al., 2022; Chiu et al., 2017). D'après les travaux de Bloemsma et al. en particulier, les associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant la grossesse, le pourcentage de masse grasse et l'IMC à l'âge de 4 à 6 ans étaient différentes selon le trimestre de grossesse considéré (Bloemsma et al., 2022) : une exposition pendant le second trimestre était associée à un pourcentage de masse grasse plus élevé alors qu'une exposition au cours du dernier trimestre était associée à un pourcentage de masse grasse plus faible (Bloemsma et al., 2022). Les expositions prénatales environnementales au cours de fenêtres critiques de développement pourraient agir de façon permanente sur la structure, la physiologie et le métabolisme du corps de l'enfant (de Bont et al., 2020). De plus, les facteurs liés au sexe comme les hormones ou la taille pourraient être en cause dans les différences d'associations observées entre filles et garçons, influencer le transport biologique des particules et donc avoir des conséquences physiologiques différentes (Z. Zhang et al., 2021).

6.5. Forces et limites

Cette étude est parmi les premières à examiner les liens entre certains polluants de l'air et les caractéristiques de l'évolution de l'IMC, en particulier au pic et au rebond d'adiposité en tenant compte de l'environnement urbain. Nos analyses ont pu être stratifiées par sexe afin de considérer l'influence sexe-spécifique potentielle des particules sur la physiologie des enfants (Z. Zhang et al., 2021). Une limite importante à considérer dans cette étude porte sur la fenêtre d'exposition considérée. L'exposition à la pollution de l'air pendant la grossesse est fortement corrélée à celle de l'enfant après la naissance lorsque les familles ne changent pas de domicile. Ainsi, nous ne pouvons pas exclure que les associations observées soient en partie attribuables à cette exposition postnatale. Ce travail est de nature exploratoire et d'autres analyses pourront être menées pour mieux comprendre le rôle de l'exposition prénatale vs postnatale aux polluants de l'air vis-à-vis de l'évolution de l'adiposité des enfants. Une réplication dans d'autres cohortes notamment dans le cadre du projet LongIttools est envisagée (Ronkainen et al., 2022).

Synthèse et conclusion

Les filles nées de mères exposées à des concentrations plus élevées de NO₂ pendant la grossesse avaient un âge au rebond plus tardif, ce qui suggère une plus faible susceptibilité à développer une obésité à un âge ultérieur. Chez les garçons, une exposition élevée aux PM pendant la grossesse était associée à un âge au pic plus tardif et à un IMC au pic d'adiposité plus faible. Ces résultats suggèrent que les expositions prénatales aux polluants atmosphériques pourraient jouer un rôle complexe dans la programmation de la croissance des enfants. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents des effets des polluants atmosphériques sur l'évolution de l'adiposité de l'enfant après la naissance.

CHAPITRE 7 : Accélération de l'âge gestationnel épigénétique

Préambule

Afin de réaliser le travail que je vais présenter dans ce chapitre, j'ai effectué un séjour de 3 mois à Rotterdam au sein de l'unité « *Maternal and Child Health* » de l'équipe Generation R à Erasmus MC. Pour ce séjour, j'ai bénéficié d'un financement du consortium européen Lifecycle. J'ai pu avoir accès aux données de l'étude Generation R pour mener ces travaux sous la supervision des Docteurs Janine Felix et Leanne Küppers.

7.1. Introduction

Les expositions en début de vie, telles que le niveau d'études des parents, l'IMC des parents, la prise de poids pendant la grossesse, le poids pour l'âge gestationnel et la susceptibilité génétique à l'obésité, ont été associées à l'évolution des courbes de l'IMC pendant l'enfance (Aris et al., 2018a; Cissé et al., 2021; Mook-Kanamori et al., 2011; Péneau et al., 2017), mais les mécanismes biologiques étiologiques restent flous. La méthylation de l'ADN pourrait constituer un mécanisme biologique sous-jacent aux associations entre les facteurs du début de la vie et les courbes ultérieures d'adiposité.

Les cellules humaines vieillissent tout au long du processus de différenciation et de développement (Bocklandt et al., 2011). Les niveaux de méthylation de l'ADN sur des sites cytosine-phosphate-guanine (CpG) spécifiques peuvent être utilisés pour prédire l'âge biologique, également appelé âge épigénétique ou horloge épigénétique (Hannum et al., 2013; Horvath, 2013b). La différence entre cet âge épigénétique estimé et l'âge chronologique est appelée accélération de l'âge épigénétique. L'accélération de l'âge épigénétique peut être positive, lorsque l'âge prédit à partir de la méthylation de l'ADN est supérieur à l'âge chronologique, ou négative, lorsque l'âge prédit est inférieur à l'âge chronologique. Chez les

adultes, une accélération de l'âge épigénétique positive a été associée à un risque plus élevé d'obésité, de cancer, de maladie cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (Chen et al., 2016; Horvath et al., 2014; Perna et al., 2016).

Le concept d'accélération de l'âge épigénétique a été étendu récemment à l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique, qui est la différence entre l'âge gestationnel mesuré cliniquement et l'âge gestationnel épigénétique estimé à partir de la méthylation de l'ADN dans le sang du cordon (Bohlin et al., 2016; Knight et al., 2016). Une étude portant sur un sous-groupe de 1018 paires mère-enfant de l'étude ALPSAC a montré des associations positives entre l'accélération de l'âge gestationnel et le poids de naissance (Khouja et al., 2018). Selon une étude qui a analysé les associations entre l'accélération de l'âge gestationnel et les courbes d'évolution de poids et de taille de la naissance à 10 ans, l'association positive retrouvée entre l'accélération de l'âge gestationnel et le poids persistait de la naissance à 9 mois. Ensuite, cette association atténuait jusqu'à s'inverser à partir de 5 ans (Bright et al., 2019). On sait à présent que le pic et le rebond d'adiposité reflètent la dynamique des courbes de l'IMC, qui débute directement à la naissance. Ainsi, l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique pourrait être un point de départ des courbes d'évolution différentes durant l'enfance. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a encore examiné la relation entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique et ces paramètres clés de la courbe d'évolution de l'IMC chez l'enfant.

Nous avons donc cherché à analyser les associations entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique et l'âge/IMC au pic et au rebond d'adiposité. Dans cette partie du travail, nous avons combiné les données des cohortes de naissance EDEN et Generation R et réalisé une méta-analyse de leurs résultats. Notre hypothèse était qu'une accélération positive

de l'âge gestationnel épigénétique pouvait être associée à des courbes d'évolution de l'IMC à haut risque d'obésité ultérieure dans l'enfance.

7.2. Matériel et méthodes

Dans cette partie, nous avons utilisé les données des cohortes EDEN (décrites dans le chapitre 2) et Generation R, que je propose de décrire ci-après.

7.2.1. Cohorte Generation R

L'étude Generation R est une cohorte prospective néerlandaise depuis la vie fœtale (Kooijman et al., 2016; Kruithof et al., 2014) dans laquelle 9778 femmes enceintes vivant à Rotterdam (Pays-Bas), et dont la date d'accouchement était prévue entre avril 2002 et janvier 2006, ont été recrutées. Un consentement éclairé écrit a été obtenu pour chaque participante. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique médicale d'Erasmus MC, centre médical universitaire de Rotterdam (MEC 198.782/2001/31).

Parmi les 9901 enfants nés vivants, un sous-groupe d'enfants d'ascendance européenne a été tiré au sort et la méthylation de l'ADN dans le sang du cordon à la naissance (N =1396) a été analysée. L'ADN a été extrait d'échantillons de sang de cordon ombilical par la méthode du salage. Par échantillon, 500 ng d'ADN ont été convertis au bisulfite à l'aide du kit de méthylation de l'ADN EZ-96 (Shallow) (Zymo Research Corporation, Irvine, États-Unis). Les échantillons ont été traités avec la puce Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip (Illumina Inc., San Diego, USA). Les contrôles de qualité et de normalisation ont été réalisés à l'aide du flux de travail CPACOR (Lehne et al., 2015). Les sondes dont la limite de détection était inférieure ou égale à 1×10^{-16} ont été définies comme manquantes. Les valeurs d'intensité ont été normalisées par quantile. Les matrices présentant des problèmes

techniques, un taux d'appel $\leq 95\%$, ou une discordance entre le sexe attendu du participant et le sexe déterminé par les intensités des sondes des chromosomes X et Y ont été supprimées.

7.2.2. Recueil des covariables

Les détails du recueil des données des covariables dans la cohorte EDEN sont mentionnés dans le chapitre 2.

Dans la cohorte Generation R, l'âge maternel, le niveau d'études des parents, l'IMC des parents et le tabagisme pendant la grossesse ont été recueillis à partir des questionnaires maternels lors de l'inscription (Jaddoe et al., 2006). En ce qui concerne le tabagisme pendant la grossesse, deux catégories ont été créées : tabagisme prolongé versus non-fumeur et arrêt précoce pendant la grossesse. La taille et le poids du père ont été obtenus par des questionnaires et l'IMC a été calculé. Le poids maternel avant la grossesse a été recueilli par questionnaire et la taille a été mesurée lors de l'inscription. L'IMC a été calculé comme le poids (kg)/taille (m)². L'IMC mesuré lors de l'inscription, a été utilisé lorsque l'IMC avant la grossesse était manquant (uniquement pour les mères au cours des 16 premières semaines de grossesse). La prise de poids gestationnelle a été définie, en raison du nombre d'absences de poids maximum, comme la différence entre le poids avant la grossesse et le poids mesuré au troisième trimestre ou le poids le plus élevé autodéclaré pendant la grossesse (Ay et al., 2009). Les caractéristiques des nouveau-nés ont été recueillies à la naissance à partir des dossiers des sage-femmes/obstétriciens.

L'estimation clinique de l'âge gestationnel a été réalisée soit par échographie, soit par calcul à partir du premier jour de la dernière menstruation. Pour les mères dont le premier jour de la dernière menstruation était connu et dont le cycle menstruel était régulier (28 ± 4 jours),

l'âge gestationnel était basé sur la dernière menstruation (Gaillard et al., 2016). Pour celles dont le cycle menstruel était irrégulier ou qui ne connaissaient pas exactement leurs dernières règles, nous avons établi l'âge gestationnel par échographie.

7.2.3. Estimation de l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique

Nous avons utilisé les horloges de Bohlin et de Knight pour estimer l'âge gestationnel épigénétique. L'horloge épigénétique de Bohlin est basée sur les niveaux de méthylation de l'ADN de 96 sites CpGs identifiés par un modèle de régression de type Lasso (Bohlin et al., 2016). L'horloge épigénétique de Knight utilise quant à elle les niveaux de méthylation de 148 sites CpGs identifiés par une régression de type elastic-net (Knight et al., 2016). L'âge gestationnel épigénétique à la naissance (en semaines) basé sur l'horloge épigénétique de Bohlin a été utilisé en analyse principale parce qu'elle a été élaborée chez des enfants très similaires à ceux inclus dans nos analyses ; l'horloge épigénétique de Knight a été utilisée dans une analyse de sensibilité. Les enfants pour lesquels des informations manquaient pour l'un des CpGs nécessaires au calcul de l'âge gestationnel épigénétique ont été exclus de l'analyse. Cela correspondait à 11 enfants dans la Generation R et à aucun enfant dans EDEN.

Pour chaque horloge épigénétique, nous avons calculé et analysé l'accélération brute et résiduelle de l'âge gestationnel. L'accélération de l'âge gestationnel brut (en semaines) a été calculée comme la différence entre l'âge gestationnel épigénétique et l'âge gestationnel clinique. L'accélération résiduelle de l'âge gestationnel a été calculée à partir des résidus d'un modèle de régression de l'âge gestationnel épigénétique sur l'âge gestationnel clinique. Ainsi, une accélération de l'âge gestationnel positive indique un âge gestationnel épigénétique plus élevé que l'âge gestationnel clinique et une accélération de l'âge gestationnel négative indique un âge gestationnel clinique plus élevé que l'âge gestationnel épigénétique.

Dans les deux cohortes, nous avons utilisé la référence "Salas" dans le paquet Bioconductor "FlowSorted.CordBlood.Combined.450 K", pour estimer la proportion de types de cellules. Elle comprend les sept types de cellules suivants : Cellules T CD8+, Cellules T CD4+, Cellules tueuses naturelles, Cellules B, Monocytes, Granulocytes et Globules rouges nucléés (Gervin et al., 2019).

7.2.4. Sélection de la population

Dans la cohorte mère-enfant EDEN et l'étude Generation R, il y avait respectivement 161 et 1396 enfants avec une accélération de l'âge gestationnel épigénétique disponible. Dans l'étude Generation R, aucun jumeau n'a été inclus et à partir de chacune des 15 paires de frères et sœurs, nous avons sélectionné un enfant, sur la base de l'exhaustivité des données ou, à égalité, de manière aléatoire. Nous avons exclu les enfants sans pic d'adiposité estimé ou sans rebond d'adiposité. Nous avons ainsi obtenu 156 et 1236 enfants avec un pic d'adiposité estimé, et 159 et 1247 enfants avec un rebond d'adiposité estimé, dans les études EDEN et Generation R, respectivement (*Figure 20*).

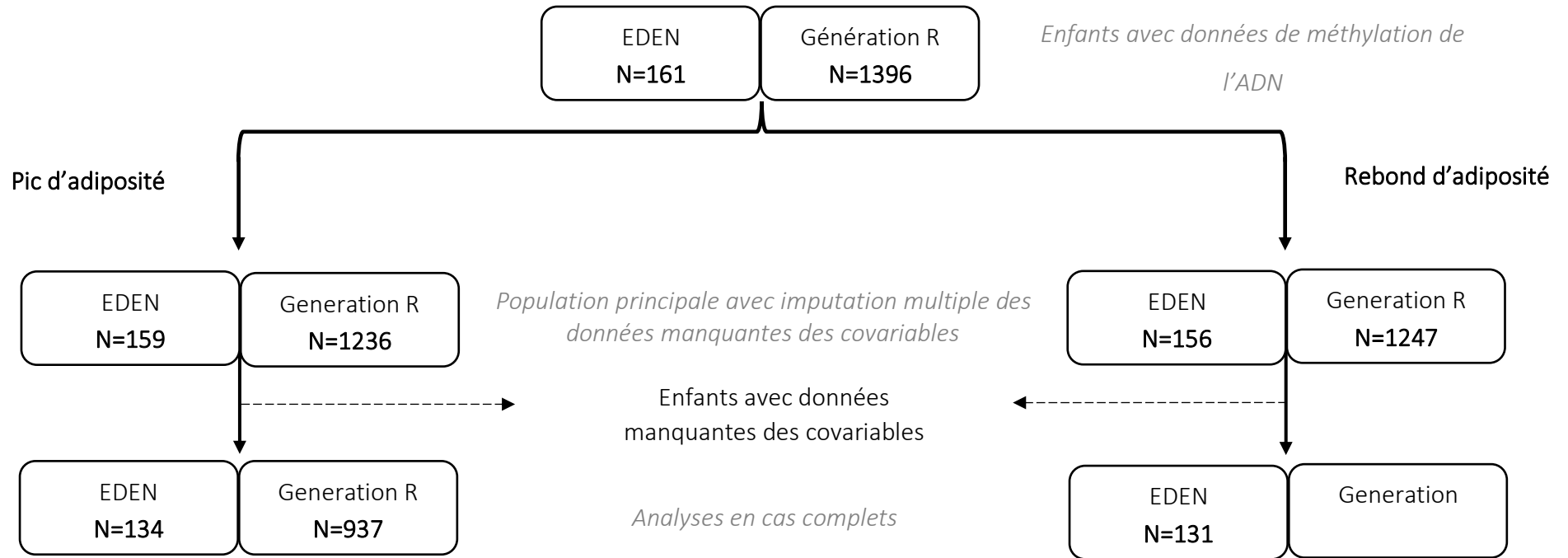


Figure 20: Organigramme des enfants inclus dans l'étude. Deux échantillons distincts pour chaque cohorte en fonction des résultats, avec le pic d'adiposité (branche de gauche) et le rebond d'adiposité (branche de droite).

7.2.5. Analyses statistiques

Nous avons tout d'abord décrit les caractéristiques des populations étudiées. Dans chaque cohorte, nous avons testé les associations de l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique estimé à l'aide de l'horloge de Bohlin avec l'âge/IMC au pic et au rebond d'adiposité en utilisant des modèles de régression linéaire. Tous les modèles ont été ajustés sur l'âge maternel à l'accouchement, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme pendant la grossesse, le sexe de l'enfant et les proportions estimées des types de globules blancs. Enfin, nous avons synthétisé les résultats à l'aide d'une méta-analyse à effets fixes pondérée par la variance inverse des résultats des deux cohortes.

Afin de réduire le biais de sélection potentiel dû aux valeurs manquantes des covariables, nous avons supposé que les données étaient manquantes au hasard et nous avons procédé à une imputation multiple. Nous avons réalisé 3 analyses de sensibilité : 1) analyses de régression multiple avec les données des enfants disposant de données complètes sur toutes les covariables (cas complets) ; 2) analyses de régression linéaire en utilisant l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique estimée par la méthode de Knight ; 3) analyses en n'incluant que les enfants nés de mères présentant une datation clinique optimale de la grossesse, basée sur un cycle menstruel régulier et un premier jour connu de la dernière menstruation (correspondant respectivement à 358 et 348 enfants avec un pic d'adiposité et un rebond d'adiposité estimés) uniquement dans l'étude Generation R, car les données de la cohorte EDEN ne le permettaient pas.

7.3. Résultats

7.3.1. Caractéristiques des populations d'étude

Les caractéristiques des enfants inclus dans les analyses sont présentées dans le [Tableau 13](#). Dans les études EDEN et Generation R, respectivement, l'âge moyen (SD) au pic d'adiposité était de 9,8 (2,0) et 10,1 (2,3) mois ; l'IMC moyen (SD) au pic d'adiposité était de 17,4 (1,3) et 17,5 (1,1) kg/m² ; l'âge moyen (SD) au rebond d'adiposité était de 5,7 (1,3) et 5,6 (1,3) ans ; l'IMC moyen (SD) au rebond d'adiposité était de 15,1 (1,0) et 15,6 (1,1) kg/m². Dans l'étude EDEN, l'accélération épigénétique brute moyenne (SD) de l'âge gestationnel estimée par l'horloge de Bohlin était de -0,23 (0,9) semaine et de -3,16 (1,3) semaines d'après l'horloge de Knight. Dans l'étude Generation R, l'accélération épigénétique moyenne (SD) de l'âge gestationnel estimée par l'horloge de Bohlin était de -0,87 (0,9) semaine et de -3,81 (1,6) semaines d'après l'horloge Knight.

7.3.2. Accélération épigénétique de l'âge gestationnel et âge ou IMC au pic d'adiposité

Dans les deux cohortes, l'accélération résiduelle de l'âge gestationnel n'était pas associée à l'âge et à l'IMC au pic d'adiposité ([Figure 21](#)). Dans la méta-analyse, une accélération résiduelle de l'âge gestationnel plus élevée était associée à un IMC au pic d'adiposité plus faible (β [CI 95%] = -0,12 [-0,23 ; -0,01] kg/m²). Il n'y avait aucune association de l'accélération résiduelle de l'âge gestationnel avec l'âge au pic d'adiposité et l'accélération brute de l'âge gestationnel n'était associée à aucune variable d'intérêt.

Tableau 13: Caractéristiques des populations avant imputation

	Etude EDEN		Etude Génération R	
	Enfants avec un pic d'adiposité estimé N=159	Enfants avec un rebond d'adiposité estimé N=156	Enfants avec un pic d'adiposité estimé N=1236	Enfants avec un rebond d'adiposité estimé N=1247
	Moy (SD) ou % (N)	Moy (SD) ou % (N)	Moy (SD) ou % (N)	Moy (SD) ou % (N)
Caractéristiques parentales				
Age de la mère à l'accouchement, <i>ans</i>	30,2 (4,9)	30,2 (5,0)	31,8 (4,1)	31,8 (4,1)
Niveau d'études de la mère (Niveau tertiaire)	57,3 (90)	58,4 (90)	67,0 (819)	66,3 (817)
Niveau d'études du père (Niveau tertiaire)	45,6 (68)	45,9 (67)	64,0 (685)	63,1 (678)
IMC de la mère, <i>kg/m²</i>	23,4 (4,8)	23,4 (4,8)	23,4 (3,9)	23,4 (3,8)
IMC du père, <i>kg/m²</i>	25,6 (4,1)	25,6 (4,0)	25,2 (3,3)	25,2 (3,3)
Gain de poids gestationnel, <i>kg</i>	13,0 (4,6)	13,1 (4,9)	12,7 (5,3)	12,6 (5,2)
Fumeuse pendant la grossesse	22,9 (35)	22,7 (34)	14,1 (159)	12,7 (144)
Caractéristiques des enfants				
Sexe, garçon	59,8 (95)	60,9 (95)	50,2 (620)	49,8 (621)
Age gestationnel clinique, <i>semaines</i>	39,5 (1,5)	39,5 (1,5)	40,2 (1,5)	40,2 (1,5)
Age gestationnel épigénétique (Bohlin), <i>semaines</i>	39,2 (0,9)	39,2 (0,9)	39,3 (0,9)	39,3 (1,0)
Accélération brute de l'âge gestationnel (Bohlin), <i>semaines</i>	-0,23 (0,9)	-0,23 (0,9)	-0,86 (0,9)	-0,87 (0,9)
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel (Bohlin), <i>semaines</i>	-0,002 (0,5)	0,001 (0,6)	0,01 (0,6)	0,00 (0,6)
Age gestationnel épigénétique (Knight), <i>semaines</i>	36,3 (1,4)	36,3 (1,4)	36,3 (1,7)	36,4 (1,8)
Accélération brute de l'âge gestationnel (Knight), <i>semaines</i>	-3,16 (1,3)	-3,16 (1,3)	-3,83 (1,6)	-3,81 (1,6)
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel (Knight), <i>semaines</i>	-0,01 (1,2)	0,02 (1,1)	0,00 (1,5)	0,02 (1,5)
Age au pic d'adiposité, <i>mois</i>	9,8 (2,0)	-	10,1 (2,3)	-
IMC au pic d'adiposité, <i>kg/m²</i>	17,4 (1,3)	-	17,5 (1,1)	-
Age au rebond d'adiposité, <i>ans</i>	-	5,7 (1,3)	-	5,6 (1,3)
IMC au rebond d'adiposité, <i>kg/m²</i>	-	15,1 (1,0)	-	15,6 (1,1)

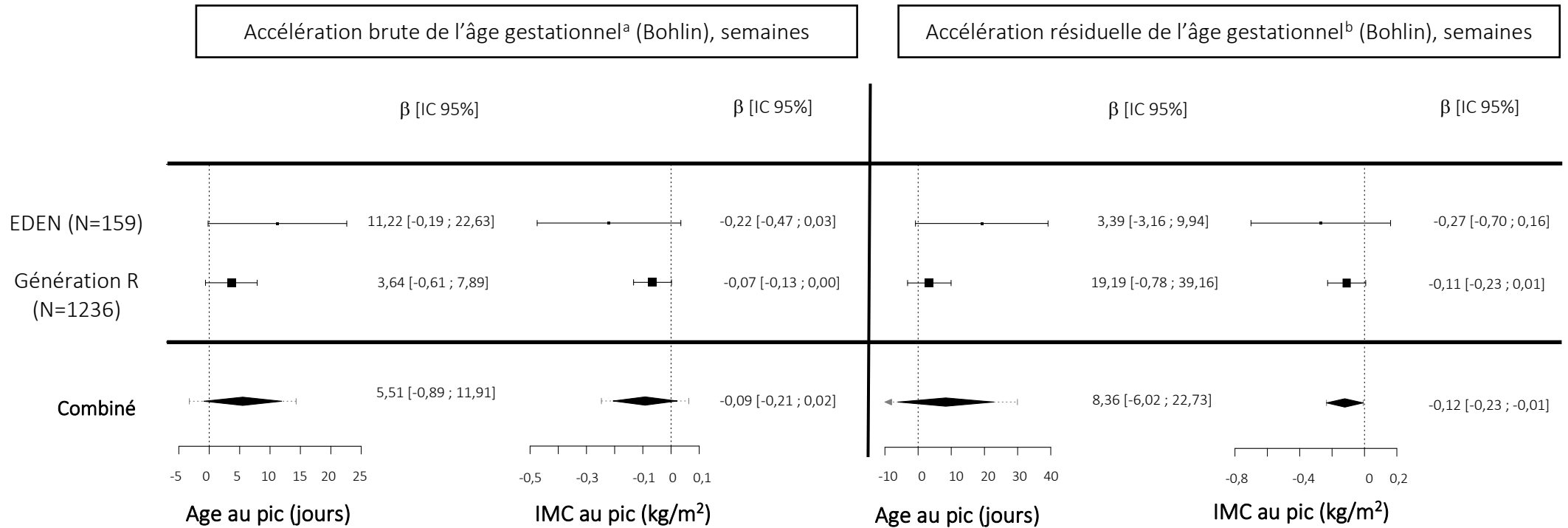


Figure 21: Association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimée d'après l'horloge de Bohlin et l'âge/IMC au pic d'adiposité, dans chaque cohorte et après méta-analyse

*Résultats des analyses après imputation multiple des données manquantes pour les covariables, ajustés sur l'âge maternel, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le sexe et les types de cellules. Les valeurs représentent les coefficients de régression (SE) et correspondent à la différence d'âge au pic/rebond (en jours) ou d'IMC au pic/rebond (en kg/m²) par augmentation d'une semaine de l'accélération de l'âge gestationnel brut ou résiduel à la naissance. ^a L'accélération de l'âge gestationnel brut (en semaines) a été obtenue en soustrayant l'estimation clinique de l'âge gestationnel de l'âge gestationnel par méthylation de l'ADN. ^b L'accélération résiduelle de l'âge gestationnel (sans unité) a été calculée à partir des résidus d'un modèle de régression de l'âge gestationnel de la méthylation de l'ADN sur l'âge gestationnel clinique.

7.3.3. Accélération épigénétique de l'âge gestationnel et âge ou IMC au rebond d'adiposité

Nous n'avons montré aucune association significative entre l'accélération résiduelle de l'âge gestationnel et l'âge/l'IMC au rebond d'adiposité, dans chaque cohorte et après méta-analyse (*Figure 22*). Dans EDEN, nous n'avons montré aucune association entre l'accélération brute de l'âge gestationnel et l'âge/l'IMC au rebond d'adiposité. Dans Génération R, une augmentation de l'accélération brute de l'âge gestationnel était associée à un IMC au rebond d'adiposité plus faible (-0,08 [-0,14 ; -0,02] kg/m²) ; p=0,01). Dans la méta-analyse, une augmentation de l'accélération brute de l'âge gestationnel était associée à un IMC plus faible au rebond d'adiposité (-0,08 [-0,13 ; -0,02] kg/m²) ; p=0,04). Nous n'avons trouvé aucune association entre l'accélération résiduelle de l'âge gestationnel et l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.

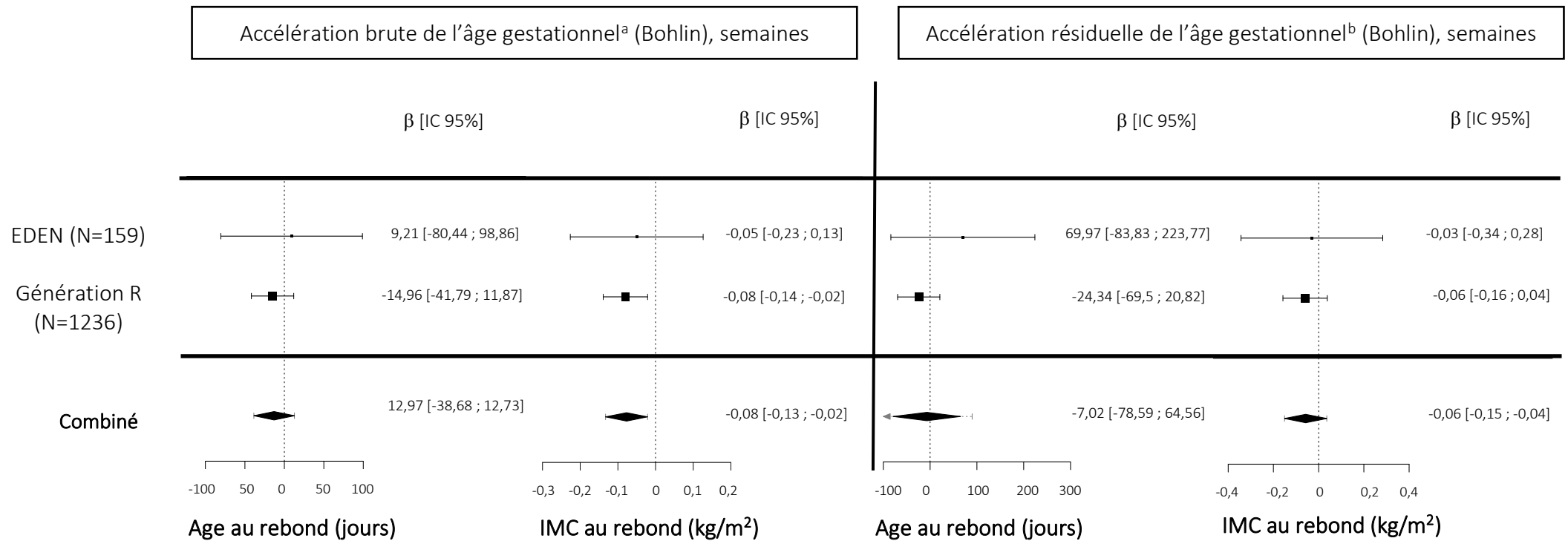


Figure 22: Association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimée d'après l'horloge de Bohlin et l'âge/IMC au rebond d'adiposité, dans chaque cohorte et après méta-analyse

*Résultats des analyses après imputation multiple des données manquantes pour les covariables, ajustés pour l'âge maternel, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le sexe et les types de cellules. Les valeurs représentent les coefficients de régression (SE) et correspondent à la différence d'âge au pic/rebond (en jours) ou d'IMC au pic/rebond (en kg/m²) par augmentation d'une semaine de l'accélération de l'âge gestationnel brut ou résiduel à la naissance. ^a L'accélération de l'âge gestationnel brut (en semaines) a été obtenue en soustrayant l'estimation clinique de l'âge gestationnel de l'âge gestationnel par méthylation de l'ADN. ^b L'accélération résiduelle de l'âge gestationnel (sans unité) a été calculée à partir des résidus d'un modèle de régression de l'âge gestationnel de la méthylation de l'ADN sur l'âge gestationnel clinique.

7.3.4. Analyses de sensibilité

Dans les analyses de sensibilité de l'accélération de l'âge gestationnel en utilisant l'horloge épigénétique de Knight, nous n'avons trouvé aucune association entre l'accélération de l'âge gestationnel et des quatre variables d'intérêt (*Annexe 20 et 21*). Nous avons également testé les associations en cas complets et les résultats obtenus étaient similaires (*Annexe 22*).

Dans l'étude Génération R, nous avons également effectué une analyse de sensibilité en n'incluant que les enfants nés de mères présentant une datation clinique optimale de la grossesse, basée sur un cycle menstruel régulier et un premier jour connu de la dernière menstruation. Certaines différences étaient constatées avec les résultats de l'analyse principale (*Annexe 23*). Bien que non significatives, les associations entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique, en considérant les deux horloges, et l'IMC au pic d'adiposité s'inversaient, comparativement aux associations trouvées avec la population totale de la cohorte Génération R.

7.4. Discussion

Les résultats de cette méta-analyse de cohortes prospectives européennes suggèrent qu'une augmentation de l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique est associée à un IMC plus faible au pic et au rebond d'adiposité. Cependant, la dynamique de la courbe ne semble pas être impactée puisqu'aucune association n'a été trouvée avec l'âge au pic et au rebond d'adiposité.

À notre connaissance, aucune étude n'a examiné jusqu'à présent la relation entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique et le pic et le rebond d'adiposité. Des études antérieures menées dans le sous-échantillon ARIES (*Accessible Resource for Integrated*

Epigenomic Studies) de la cohorte ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) ont fait état des associations entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique et le poids, la taille et l'IMC à différents âges (Bright et al., 2019). Tout d'abord, l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique était associée à un poids et une taille plus élevée à la naissance. Ces associations diminuaient après la naissance jusqu'à s'inverser à 5 ans pour le poids et à 8 ans pour la taille (Bright et al., 2019). Dans la même cohorte, une accélération de l'âge gestationnel épigénétique était associée à un IMC plus faible à l'âge de 10 ans, uniquement chez les filles. Ces résultats ont été confirmés par d'autres analyses dans l'échantillon ARIES portant sur le périmètre crânien, le poids, la taille, l'IMC et la corpulence pendant l'enfance (Bright et al., 2019; Khouja et al., 2018; Relton et al., 2012). Nos résultats sont en partie cohérents avec les études susmentionnées, car nous avons montré qu'une accélération de l'âge gestationnel plus élevée était négativement associée à l'IMC au pic (en moyenne égal à 9,8 et 10,1 dans les cohortes EDEN et Génération R, respectivement) et au rebond d'adiposité (en moyenne égal à 5,7 et 5,6 ans dans les cohortes EDEN et Génération R, respectivement). Nos résultats suggèrent que l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique pourrait être un biomarqueur périnatal de la croissance ultérieure.

La méthylation de l'ADN est soumise à la variation de plusieurs facteurs environnementaux au début de la vie, comme l'âge des parents ou le tabagisme pendant la grossesse (Adkins et al., 2011; Elliott et al., 2014; Lee et al., 2015). Une étude récente sur le lien entre la pollution atmosphérique pendant la grossesse, la méthylation de l'ADN dans le sang du cordon et l'adiposité du nourrisson à l'âge de 5 mois, menée auprès de 429 paires mère-nourrissons, a montré que la méthylation pourrait médier au moins partiellement l'association entre les expositions maternelles à certains polluants atmosphériques pendant la

grossesse et l'adiposité du nourrisson à l'âge de 5 mois (Starling et al., 2020, 2022). Nos résultats suggèrent que les facteurs épigénétiques peuvent être liés au suivi potentiel de l'IMC pendant l'enfance et donc prédire l'IMC ultérieur à l'âge adulte. D'autres études longitudinales sont nécessaires pour mieux comprendre si et comment l'accélération épigénétique de l'âge gestationnel contribue aux changements de l'IMC au cours de la vie.

Dans les deux cohortes, l'âge gestationnel clinique a été estimé soit par échographie, soit par calcul à partir de la dernière période menstruelle. La plupart des enfants inclus avaient un âge gestationnel clinique estimé par échographie, or cette méthode peut conduire à des estimations biaisées en raison des erreurs de mesure et de la variabilité biologique réduite liée à la croissance fœtale précoce (Verburg et al., 2008). Par conséquent, la datation de la grossesse par la méthode de la dernière période menstruelle reste la plus précise et doit être privilégiée. Lorsque nous avons restreint l'analyse aux enfants de la cohorte Génération R dont l'âge gestationnel était estimé à partir de la dernière période menstruelle, l'association ne s'est pas maintenue, voire s'est inversée pour l'IMC au pic d'adiposité, ce qui peut être le résultat d'une perte de puissance statistique. L'association entre l'accélération de l'âge gestationnel et le pic et le rebond d'adiposité dans l'enfance mériterait une étude plus approfondie basée sur des mesures plus précises de l'âge gestationnel clinique. Étant donné que les profils de méthylation de l'ADN sont différents selon les tissus, il serait également intéressant d'étudier l'âge gestationnel épigénétique à partir de la méthylation de l'ADN dans d'autres tissus tels que le placenta. Certaines études épidémiologiques sur l'exposition à la pollution atmosphérique pendant la grossesse ont mis en évidence des modifications épigénétiques du placenta, qui pourraient être particulièrement pertinentes vis-à-vis de la croissance (Deyssenroth et al., 2021; Zhao et al., 2021). De même, des méthodes d'analyse plus sophistiquées comme l'EWAS

(Epigenome-Wide Association studies) pourraient être envisagées afin d'identifier d'autres variations de méthylation impliquées dans la programmation épigénétique des courbes d'adiposité des enfants.

Nous n'avons trouvé aucune association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimé à partir de l'horloge épigénétique de Knight et les paramètres d'intérêt. Il faut noter que les enfants de la base de données d'entraînement utilisée pour développer l'horloge épigénétique de Knight avaient des origines ethniques mixtes, avec un âge gestationnel clinique moyen plus jeune que dans notre étude (Knight et al., 2016; Simpkin et al., 2017). En revanche, les enfants inclus dans notre étude avaient une origine ethnique et un âge gestationnel clinique moyens comparables à ceux sur lesquels l'horloge de Bohlin a été développée (Bohlin et al., 2016; Simpkin et al., 2017).

7.5. Forces et limites

Cette étude est la première à aborder l'association entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique et le pic et le rebond d'adiposité. Nous avons pu utiliser les données de deux cohortes de naissance prospectives européennes et avons réalisé une méta-analyse. Les données de méthylation de l'ADN n'étaient disponibles que pour un sous-échantillon dans les deux cohortes, ce qui pourrait induire une perte de puissance statistique, mais aussi un biais de sélection et donc limiter la généralisation de nos résultats.

Synthèse et conclusion

Dans cette méta-analyse de deux cohortes européennes prospectives, nous avons constaté qu'une accélération de l'âge gestationnel épigénétique positive était associée à un IMC plus faible au pic et au rebond d'adiposité. Ces résultats suggèrent que l'âge gestationnel épigénétique pourrait être impliqué dans la programmation du niveau de la courbe de l'IMC mais pas dans sa dynamique. Notre étude doit être répliquée afin de fournir des arguments supplémentaires et de mieux comprendre comment l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique contribue à la programmation précoce des courbes d'adiposité chez les enfants.

CHAPITRE 8 : DISCUSSION GENERALE

8.1. Synthèse et interprétation des résultats

L'objectif général de ce travail était d'analyser les facteurs environnementaux et biologiques périnataux associés aux paramètres de l'évolution des courbes d'IMC afin de fournir des arguments supplémentaires en faveur d'une potentielle programmation foétale du développement de l'adiposité.

La première partie avait pour but d'identifier le lien entre les caractéristiques parentales et néonatales, la susceptibilité génétique à l'obésité et l'IMC au pic ainsi que l'âge au rebond d'adiposité. Il s'agissait de la première étude à s'intéresser simultanément aux caractéristiques parentales, néonatales et génétiques associées à l'évolution des courbes de l'IMC des enfants. Nous avons identifié de nouveaux prédicteurs d'un IMC au pic d'adiposité plus élevé et d'un âge au rebond d'adiposité plus précoce : le petit pour l'âge gestationnel, la prise de poids gestationnelle plus élevée ; en plus de confirmer les facteurs associés déjà connus, comme le faible niveau d'études des parents, l'IMC élevé des parents et le score élevé de susceptibilité génétique à l'obésité (Alves et al., 2019; Ip et al., 2017; Péneau et al., 2017).

Dans la seconde partie, nous avons analysé le rôle de la leptine mesurée dans le sang du cordon, marqueur reconnu de la masse grasse néonatale et impliquée dans la croissance postnatale précoce (Clapp & Kiess, 1998; Taine et al., 2020). Dans cette étude totalement originale, nous avons montré qu'une leptine plus élevée dans le sang du cordon était associée à un IMC au pic plus faible et à un âge au rebond plus précoce, caractéristiques d'une courbe d'évolution de l'IMC précédemment décrite comme à haut risque d'obésité ultérieure (Cissé et al., 2022). Le polymorphisme du gène du récepteur de la leptine ne modulait pas ces associations mais était indépendamment lié à un IMC plus élevé au pic et à un âge plus tardif

au rebond d'adiposité. Nos résultats suggéraient que le niveau de leptine dans le sang du cordon pourrait refléter un environnement intra-utérin défavorable et une composition corporelle en début de vie associée à une courbe d'évolution de l'IMC à haut risque d'obésité ultérieure.

Dans la troisième partie, nous avons analysé les associations entre les expositions maternelles pendant la grossesse aux polluants atmosphériques (NO_2 , PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$), et l'âge et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité en prenant en compte l'environnement urbain (indice de défavorisation sociale, densité de population, indice de végétation). Nous avons trouvé que chez les filles, une exposition prénatale plus élevée au NO_2 était associée à un âge au rebond plus tardif, soit à une plus faible susceptibilité à développer une obésité à un âge ultérieur. Alors que chez les garçons, une exposition prénatale plus élevée aux PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$ était associée à un IMC au pic plus élevé et à un âge au rebond plus précoce, généralement prédictors d'un risque plus élevé de développer l'obésité ultérieurement. Cette étude a permis de mettre en exergue le rôle de la période d'exposition prénatale dans la programmation de la croissance des enfants.

La dernière partie de cette thèse a été réalisée avec les données des cohortes EDEN et Génération R. Pour cela j'ai réalisé un séjour de recherche de 3 mois à Rotterdam. Nous avons pour but d'examiner le lien entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique et les paramètres clés de la courbe d'IMC des enfants. Nos résultats montraient une association négative entre l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique et l'IMC au pic et au rebond d'adiposité. Ces résultats témoignaient d'une possible implication de la méthylation de l'ADN dans la programmation du niveau de la courbe de l'IMC mais pas de sa dynamique.

Afin de hiérarchiser l'importance des différents facteurs mis en évidence dans l'ensemble de ce travail de thèse, j'ai réalisé des analyses de régression linéaire pour estimer la part de variance expliquée par les différents facteurs prédictifs (Tableau 14). Dans les modèles bruts, j'ai examiné chaque facteur ou groupe de facteurs prédictifs sans aucun ajustement supplémentaire. J'ai ensuite réalisé des modèles multiples, pour examiner la part de variance expliquée par chaque facteur d'intérêt, quel que soit le niveau des autres facteurs d'intérêt. Je n'ai pas considéré l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique, dans ces analyses, en raison du pourcentage élevé de données manquantes. Les caractéristiques parentales et néonatales expliquaient le plus grand pourcentage de la variance des paramètres de la courbe d'évolution l'IMC, comparativement aux autres facteurs. Le score de susceptibilité génétique à l'obésité expliquait la plus faible part de variance de tous nos paramètres d'intérêts sauf l'âge au rebond pour lequel, la part de variance expliquée était de 0,48 % devant la leptine ($R^2=0,22\%$). La leptine du sang du cordon expliquait jusqu'à 1,29% de la variance de l'IMC au pic d'adiposité et les facteurs environnementaux, 0,62% de la variance l'IMC au rebond d'adiposité. Dans le modèle global, l'ensemble des facteurs prédictifs pris en compte, expliquait 2,17%, 9,61%, 8,87% et 13,72% de la variance de l'âge au pic, l'IMC au pic, l'âge au rebond et l'IMC au rebond, respectivement. La part de variance des paramètres de la courbe d'évolution de l'IMC expliquée par les facteurs périnataux ne semble pas très élevée mais est non négligeable. En particulier concernant l'IMC au pic d'adiposité qui ne semblent pas être fortement déterminé par les facteurs pris en compte dans nos analyses. Ces résultats illustrent l'aspect multifactoriel de l'évolution de la courbe d'IMC des enfants.

Tableau 14: Tableau récapitulatif de la part de variance expliquée (en pourcentage) par les différents facteurs en fonction de la variable d'intérêts considérées

Facteurs prédictifs	Modèles bruts				Modèles ajustés			
	Age au pic	IMC au pic	Age au rebond	IMC au rebond	Age au pic	IMC au pic	Age au rebond	IMC au rebond
Caractéristiques parentales et néonatales ^a	1,76	7,34	7,60	12,32	1,26	7,53	6,52	13,25
Score de susceptibilité génétique à l'obésité	0,03	0,02	0,62	0,32	0,02	0,005	0,48	0,15
Leptine	0,04	1,21	0,57	0,002	0,04	1,90	0,22	0,62
Variables environnementales ^b	0,49	0,78	1,17	0,16	0,34	0,40	0,56	0,62
Modèle global ^c					2,17	9,61	8,86	13,71

^a Centre, âge de la mère, IMC des parents, tabac pendant la grossesse, sexe, prématurité et poids de naissance de l'enfant.

^b NO₂, PM₁₀, indice de végétation, indice de défavorisation sociale et densité de population

^c ajustement simultané sur tous les facteurs prédictifs

8.2. Plausibilité des résultats

Ces analyses d'associations s'inscrivaient dans le cadre conceptuel des origines développementales de la santé et des maladies. Nous avons montré que plusieurs facteurs auxquels l'enfant est exposé très précocement pourraient avoir des effets sur l'évolution des courbes d'IMC des enfants donc sur le risque ultérieur d'obésité. Les facteurs maternels mis en évidence dans nos analyses montrent que les facteurs nutritionnels comme l'IMC de la mère, la prise de poids gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel sont impliqués dans le développement ultérieur des enfants. Ces constatations sont en faveur de l'hypothèse de la programmation métabolique de l'obésité (Brenseke et al., 2013; Moreno-Mendez et al., 2020). La leptine mesurée dans le sang du cordon à la naissance, les variations épigénétiques ainsi que les expositions prénatales aux polluants étaient liées aux paramètres de la courbe d'évolution de l'IMC des enfants. Ainsi, le pic et le rebond d'adiposité pourraient constituer des marqueurs intermédiaires de cette dynamique prédictrice du risque d'obésité ultérieure. Une revue systématique et méta-analyse récente dans laquelle le chapitre 4 de ce travail a été cité, a affirmé que la prévalence du rebond d'adiposité précoce augmente significativement en fonction de l'année de naissance c'est-à-dire que l'âge au rebond d'adiposité chez l'homme pourrait être en train de devenir de plus en plus précoce (Zhou et al., 2022). Ces résultats concordent avec la tendance séculaire de l'évolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité au fil du temps (Abarca-Gómez et al., 2017). De nombreuses études suggèrent que les évolutions séculaires liées aux paramètres de croissance sont attribuables à des facteurs précoces (Brisbois et al., 2012; Diouf et al., 2010).

Les mécanismes physiologiques qui sous-tendent la dynamique d'évolution de la courbe d'IMC avec l'âge sont encore mal connus. Les enfants avec un IMC au pic plus élevé

auraient tendance à avoir un rebond plus précoce, caractérisé par un gain rapide de graisse que les autres enfants (Taylor et al., 2004). A ce niveau plusieurs facteurs peuvent être en cause comme le temps d'écran, l'activité physique ou même l'alimentation. Les travaux réalisés au sein de l'équipe sur les liens entre les pratiques d'alimentation de la première année de vie et le pic et le rebond d'adiposité ont montré qu'un allaitement plus long chez les filles ainsi qu'un âge précoce à l'introduction d'aliments complémentaires chez les garçons étaient associés à un âge au rebond plus tardif (Camier et al., 2022). Chez les garçons, une longue durée d'alimentation était liée à un IMC plus faible au pic d'adiposité. Dans cette étude, le sexe de l'enfant avait un effet modérateur sur l'association entre les pratiques d'alimentation du nourrisson et le pic ou le rebond d'adiposité. Aussi, Saldanha-Gomes et *al.* ont évalué l'association entre les habitudes alimentaires et les comportements liés à l'activité physique et, respectivement, l'âge au rebond d'adiposité et le risque de rebond précoce (Saldanha-Gomes et al., 2021). Cette analyse a montré qu'un profil d'alimentation caractérisé par la consommation d'"aliments transformés et rapides" était associé à un risque plus élevé de rebond précoce ; et aucune association n'a été mise en évidence entre le modèle alimentaire "aliments riches en nutriments", le temps passé devant la télévision et le temps passé à jouer à l'extérieur et l'âge au rebond d'adiposité.

8.3. Forces et limites

Originalité des travaux, recherche pluridisciplinaire

La principale force de ce travail réside dans son originalité par rapport aux travaux existants. En plus des facteurs connus, nous avons analysé, parfois simultanément, un nombre important de facteurs. Nous avons étudié les facteurs périnataux, génétiques, biologiques, environnementaux et épigénétiques et mis en évidence de nouveaux prédicteurs. Ce travail

est aussi pluridisciplinaire. Nous avons utilisé une approche mathématique pour une modélisation fine des courbes d'IMC des enfants afin de répondre à des questions de santé publique. Les estimations individuelles générées pour les enfants EDEN ont été à l'origine de nombreuses publications scientifiques depuis le début de cette thèse et d'autres en cours (Camier et al., 2022; Saldanha-Gomes et al., 2021). De plus, cette méthodologie a été appliquée par plusieurs autres cohortes de naissance au niveau européen dans le cadre du projet LongIttools (Ronkainen et al., 2022). De plus, j'ai aussi eu l'aubaine de réaliser un séjour à Rotterdam au sein d'une autre équipe de recherche dans laquelle j'ai pu analyser les données de la cohorte Génération R et réaliser une méta-analyse.

Richesse des données et méthodes d'analyse utilisées

Ce travail n'aurait pas été possible sans la qualité et la richesse de données apportées par l'étude EDEN. Les données anthropométriques ont été évaluées de manière répétée et prospective de la naissance à l'âge de 11-12 ans, ce qui nous a permis de modéliser les courbes de l'IMC et d'estimer le pic et le rebond d'adiposité pour un grand nombre d'enfants. Nous disposons aussi d'un grand nombre de variables explicatives à différents niveaux. Les données environnementales et de leptine étaient disponibles pour la grande majorité. Le génotypage a aussi pu être réalisé pour un nombre important d'enfants. Nous avons adopté des stratégies d'analyse adaptées pour répondre aux différentes questions de recherche comme le modèle conceptuel, la méta-analyse, etc. Nous avons réalisé des imputations multiples de données manquantes des covariables et des analyses de sensibilité dans chaque chapitre qui permettaient de souligner la robustesse des résultats.

Généralisation des résultats et biais potentiels

Les femmes incluses dans l'étude EDEN avaient un niveau d'études plus élevé et étaient plus âgées que celles de l'enquête périnatale de 2010 (Heude et al., 2016). La généralisation de nos résultats est donc limitée, comme c'est souvent le cas dans les études observationnelles. Cependant, ce biais n'étant pas forcément différentiel, il n'a pas nécessairement un impact majeur sur nos estimations. Il y a donc aucune raison de penser que nos conclusions pourraient varier dans une population plus représentative.

L'ensemble de nos analyses impliquait que les enfants aient un pic et un rebond d'adiposité estimé, ce qui a pu induire des biais de sélection et d'attrition. Toutefois, la comparaison entre les inclus et les exclus de nos analyses ne présentait pas de grande différence de même que la comparaison des analyses avant et après imputation multiple. Le pic et le rebond d'adiposité ont été liés à l'ethnicité et au statut migratoire dans certaines études (Aris et al., 2018b; Min et al., 2018; Pour et al., 2017). Dans la cohorte EDEN, l'information sur l'ethnicité n'a pas été collectée. Néanmoins, pour 85% des enfants de l'étude EDEN, les deux parents étaient nés en France et provenaient de régions françaises où la majorité de la population est d'origine caucasienne. Il serait donc intéressant de répliquer nos analyses dans des populations présentant une variabilité ethnique plus importante.

Bien que le pic et le rebond d'adiposité soient des mesures pertinentes des trajectoires d'IMC dans l'enfance, il est important de mentionner que ces indicateurs ne permettent pas d'identifier individuellement les formes d'obésité extrême (formes monogéniques). Dans ces cas particuliers, les courbes d'IMC sont en augmentation constante, et il est donc impossible d'estimer le pic ou le rebond d'adiposité.

8.4. Implication en santé publique

Ce travail témoigne de l'importance de s'intéresser aux indicateurs de l'évolution des courbes de l'IMC des enfants. Les résultats de cette étude suggèrent que la dynamique d'évolution de la courbe d'IMC pourrait aider à prédire le risque d'obésité ultérieure. Cependant, notre étude n'a pas été conçue dans le but de développer une signature biologique à la naissance qui servirait d'outil dans la pratique clinique de routine pour la détection précoce des enfants à risque de développer une obésité pendant l'enfance ; d'autres études dédiées seraient nécessaires à cette fin. Le but de ce travail était principalement étiologique : apporter des arguments supplémentaires en faveur de la programmation de l'obésité afin de mettre en lumière cette fenêtre de vulnérabilité mais aussi d'opportunité pour la prévention du surpoids. Toutefois, la détection des déterminants de ces indicateurs de l'évolution de la courbe d'IMC pourrait être un outil utile pour un suivi adapté et personnalisé de la croissance de l'enfant visant à prévenir le surpoids/obésité et les maladies chroniques plus tard dans la vie. Les travaux menés jusqu'à présent en rapport avec le concept de la DOHaD ont mis sous les projecteurs la relation entre diverses expositions mesurées de façon longitudinale pendant la grossesse et l'enfance, qu'il s'agisse de l'environnement physique, nutritionnel ou encore psychosocial et l'état de santé à long terme (Charles & Junien, 2012; Delpierre et al., 2016). Des études supplémentaires avec des méthodes d'analyse différentes seront nécessaires pour fournir des arguments en faveur d'une interprétation causale des associations mises en évidence.

8.5. Perspectives

Perspectives de recherche

Ce travail a été réalisé avec les données de la cohorte mère-enfant EDEN, reconnue pour avoir un statut socio-économique plus favorable que la population générale avec une quasi-totalité des enfants d'origine caucasienne. La réplication de nos analyses à une plus large échelle et une diversité plus grande par exemple dans la cohorte nationale de naissance ELFE (Etude longitudinale française depuis l'enfance) serait nécessaire afin d'apporter une validité externe à ces résultats. De plus, l'examen des déterminants précoces de l'évolution des courbes d'IMC au sein de populations plus particulières (enfants nés prématurés, population avec histoire migratoire) pourrait permettre de mettre en œuvre des actions de préventions adaptées à des populations cibles plus vulnérables socialement. Enfin, une réplication au niveau européen par exemple dans le cadre du projet Longltools pourrait être envisagée à but comparatif (Ronkainen et al., 2022).

Par ailleurs, ces travaux offrent une perspective au projet de recherche « Bodylang » du département d'études cognitives de l'ENS et du laboratoire dynamique du Langage du CNRS. Ce projet a pour ambition d'examiner si un investissement énergétique précoce ou tardif dans le développement de la masse corporelle pourrait nuire à l'acquisition du langage. En effet, des résultats récents montrent que les paramètres de l'évolution des courbes de l'IMC de la naissance à la fin de l'enfance reflètent un compromis d'allocation énergétique entre le développement du cerveau et la croissance corporelle (Aronoff et al., 2022). Ce compromis énergétique influencerait les ressources métaboliques allouées à la plasticité neuronale dans le cortex cérébral. En d'autres termes, les enfants présentant un rebond d'adiposité précoce

alloueraient moins de ressources à la plasticité neuronale et présenteraient un développement du langage moins avancé que leurs pairs.

Aussi, nos travaux se sont limités à la période périnatale. Néanmoins, certains facteurs postnataux ont un impact majeur sur le surpoids et l'obésité. Le lien entre ses déterminants et l'évolution des courbes d'IMC a été exploré au sein de l'équipe comme détaillé dans la partie « Plausibilité des résultats ». Une autre perspective de ce travail serait d'adapter nos analyses au concept de la POHaD (*Paternal Origins of Health and Diseases*). Nous avons trouvé que l'IMC du père est associé à l'âge au rebond d'adiposité des enfants, indépendamment de l'IMC de la mère, du score de prédisposition génétique d'obésité de l'enfant. Certaines études ont montré qu'un environnement paternel "obésogène" avant la conception pourrait avoir une influence sur la descendance (Houffly et al., 2017; Soubry, 2018). Il serait donc nécessaire d'étudier l'influence des facteurs paternels pré-conceptionnels (comme la consommation de tabac, l'exposition aux polluants avant la conception, etc) en lien avec l'évolution des courbes d'IMC des enfants.

Perspectives de santé publique

Comme mentionné dans le chapitre 1, le surpoids et l'obésité représentent de réels problèmes de santé publique (World Health Organization, 2017, 2022). Ces problèmes de santé trouvent leur origine depuis l'enfance ou même en période pré-conceptionnelle. Nous avons démontré dans ce travail l'importance de suivre l'évolution des courbes de l'IMC des enfants et l'influence des facteurs périnataux. A l'aide des carnets de santé, une meilleure surveillance des courbes de croissance des enfants pourrait être préconisée afin de mettre en place si besoin des mesures de prévention individualisées et précocement. Même si la plupart des prédicteurs mis en évidence dans cette étude sont non modifiables, certains comme l'IMC des parents, le gain

de poids gestationnel, le tabagisme pendant la grossesse, les expositions environnementales pourraient influencer positivement le risque de développer l'obésité ultérieurement. Il est donc important de développer des interventions à la faveur des résultats obtenus dans cette thèse, étant donné le coût élevé des dépenses de santé liées au surpoids et à l'obésité et leurs conséquences. Le ministère de l'Économie et des Finances a estimé la consommation de soins des personnes en surpoids à 330€ et celle des personnes vivants avec l'obésité à 785€ en 2012. Ce qui est comparable aux coûts engendrés par la consommation de tabac et d'alcool en 2011 (Ministère de l'économie et des finances, 2016).

8.6. Conclusion

En conclusion, l'ensemble de ses analyses a permis de mettre en lumière de nombreux facteurs prénataux de différents niveaux qui agissent à divers stades du développement en lien avec des paramètres pertinents de la courbe d'IMC des enfants. Ils fournissent des arguments supplémentaires en faveur de l'existence d'une programmation précoce de la courbe d'évolution de l'IMC et de l'obésité ultérieure. Même si d'autres recherches sont nécessaires pour mieux établir la nature causale des associations observées, ces résultats soulignent l'importance et la nécessité d'établir des stratégies de prévention du surpoids de l'enfant basées sur les mille premiers jours de vie.

Références bibliographiques

Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., Adams, R. J., Aekplakorn, W., Afsana, K., Aguilar-Salinas, C. A., Agyemang, C., Ahmadvand, A., Ahrens, W., Ajlouni, K., Akhtaeva, N., Al-Hazzaa, H. M., Al-Othman, A. R., Al-Raddadi, R., Al Buhairan, F., ... Ezzati, M. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016 : A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, *390*(10113), 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)

Adkins, R. M., Thomas, F., Tylavsky, F. A., & Krushkal, J. (2011). Parental ages and levels of DNA methylation in the newborn are correlated. *BMC Medical Genetics*, *12*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-47>

Albouy-Llaty, M., Thiebaugeorges, O., Goua, V., Magnin, G., Schweitzer, M., Forhan, A., Lelong, N., Slama, R., Charles, M. A., Kaminski, M., & and the 'EDEN Mother-Child Cohort Study Group'. (2011). Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements : Results of the EDEN mother-child cohort. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *38*(6), 673-680. <https://doi.org/10.1002/uog.9006>

Alves, A. C., Silva, N. M. G. D., Karhunen, V., Sovio, U., Das, S., Taal, H. R., Warrington, N. M., Lewin, A. M., Kaakinen, M., Cousminer, D. L., Thiering, E., Timpson, N. J., Bond, T. A., Lowry, E., Brown, C. D., Estivill, X., Lindi, V., Bradfield, J. P., Geller, F., ... Consortium, E. G. G. (EGG). (2019). GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Science Advances*. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/sciadv.aaw3095>

Aris, I. M., Bernard, J. Y., Chen, L.-W., Tint, M. T., Pang, W. W., Lim, W. Y., Soh, S. E., Saw, S.-M., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Chong, Y.-S., Yap, F., Kramer, M. S., & Lee, Y. S. (2017). Infant body mass index peak and early childhood cardio-metabolic risk markers in a multi-ethnic Asian birth cohort. *International Journal of Epidemiology*, *46*(2), 513-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw232>

Aris, I. M., Rifas-Shiman, S. L., Li, L.-J., Kleinman, K., Coull, B. A., Gold, D. R., Hivert, M.-F., Kramer, M. S., & Oken, E. (2018a). Pre-, Perinatal, and Parental Predictors of Body Mass Index Trajectory Milestones. *The Journal of Pediatrics*, *201*, 69-77.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.041>

Aris, I. M., Rifas-Shiman, S. L., Li, L.-J., Kleinman, K., Coull, B. A., Gold, D. R., Hivert, M.-F., Kramer, M. S., & Oken, E. (2018b). Pre-, Perinatal, and Parental Predictors of Body Mass Index Trajectory Milestones. *The Journal of Pediatrics*, *201*, 69-77.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.041>

Aris, I. M., Rifas-Shiman, S. L., Li, L.-J., Kleinman, K. P., Coull, B. A., Gold, D. R., Hivert, M.-F., Kramer, M. S., & Oken, E. (2019). Patterns of body mass index milestones in early life and cardiometabolic risk in early adolescence. *International Journal of Epidemiology*, *0*(0), 11.

Aronoff, J. E., Ragin, A., Wu, C., Markl, M., Schnell, S., Shaibani, A., Blair, C., & Kuzawa, C. W. (2022). Why do humans undergo an adiposity rebound? Exploring links with the energetic costs of brain development in childhood using MRI-based 4D measures of total cerebral blood flow. *International Journal of Obesity (2005)*, *46*(5), 1044-1050. <https://doi.org/10.1038/s41366->

Aryee, M. J., Jaffe, A. E., Corrada-Bravo, H., Ladd-Acosta, C., Feinberg, A. P., Hansen, K. D., & Irizarry, R. A. (2014). Minfi : A flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays. *Bioinformatics*, *30*(10), 1363-1369. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu049>

Attele, A. S., Shi, Z. Q., & Yuan, C.-S. (2002). Leptin, gut, and food intake. *Biochemical Pharmacology*, *63*(9), 1579-1583. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)00883-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)00883-3)

Attig, L., Solomon, G., Ferezou, J., Abdennebi-Najar, L., Taouis, M., Gertler, A., & Djiane, J. (2008). Early postnatal leptin blockage leads to a long-term leptin resistance and susceptibility to diet-induced obesity in rats. *International Journal of Obesity*, *32*(7), 1153-1160. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.39>

Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk : Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, *92*, 121-135. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>

Ay, L., Kruihof, C., Bakker, R., Steegers, E., Witteman, J., Moll, H., Hofman, A., Mackenbach, J., Hokken-Koelega, A., & Jaddoe, V. (2009). Maternal anthropometrics are associated with fetal size in different periods of pregnancy and at birth. The Generation R Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *116*(7), 953-963. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02143.x>

Bagias, C., Sukumar, N., Weldeselassie, Y., Oyebo, O., & Saravanan, P. (2021). Cord Blood Adipocytokines and Body Composition in Early Childhood : A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(4), 1897. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041897>

Baidal, J. A. W., Locks, L. M., Cheng, E. R., Blake-Lamb, T. L., Perkins, M. E., & Taveras, E. M. (2016). Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days : A Systematic Review. *American Journal of Preventive Medicine*, *50*(6), 761-779. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.11.012>

Baird, J., Fisher, D., Lucas, P., Kleijnen, J., Roberts, H., & Law, C. (2005). Being big or growing fast : Systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*, *331*(7522), 929. <https://doi.org/10.1136/bmj.38586.411273.E0>

Barker, D. (1986). INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES. *The Lancet*, *327*(8489), 1077-1081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1)

Barker, D. J. P., Osmond, C., Winter, P. D., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989). WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. *The Lancet*, *334*(8663), 577-580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90710-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90710-1)

Bartlett, J. W., Seaman, S. R., White, I. R., Carpenter, J. R., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. (2015). Multiple imputation of covariates by fully conditional

specification : Accommodating the substantive model. *Statistical Methods in Medical Research*, 24(4), 462-487. <https://doi.org/10.1177/0962280214521348>

Ben Ali, S., Kallel, A., Sediri, Y., Ftouhi, B., Feki, M., Slimene, H., Jemaa, R., & Kaabachi, N. (2009). LEPR p.Q223R Polymorphism Influences Plasma Leptin Levels and Body Mass Index in Tunisian Obese Patients. *Archives of Medical Research*, 40(3), 186-190. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.02.008>

Bender, N., Allemann, N., Marek, D., Vollenweider, P., Waeber, G., Mooser, V., Egger, M., & Bochud, M. (2011). Association between Variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and Overweight : A Systematic Review and an Analysis of the CoLaus Study. *PLoS ONE*, 6(10), e26157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026157>

Benonisdottir, S., Oddsson, A., Helgason, A., Kristjansson, R. P., Sveinbjornsson, G., Oskarsdottir, A., Thorleifsson, G., Davidsson, O. B., Arnadottir, G. A., Sulem, G., Jensson, B. O., Holm, H., Alexandersson, K. F., Tryggvadottir, L., Walters, G. B., Gudjonsson, S. A., Ward, L. D., Sigurdsson, J. K., Iordache, P. D., ... Stefansson, K. (2016). Epigenetic and genetic components of height regulation. *Nature Communications*, 7(1), 13490. <https://doi.org/10.1038/ncomms13490>

Bhargava, S. K., Sachdev, H. S., Fall, C. H. D., Osmond, C., Lakshmy, R., Barker, D. J. P., Biswas, S. K. D., Ramji, S., Prabhakaran, D., & Reddy, K. S. (2004). Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *The New England Journal of Medicine*, 350(9), 865-875. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035698>

Bloemsma, L. D., Dabelea, D., Thomas, D. S. K., Peel, J. L., Adgate, J. L., Allshouse, W. B., Martenies, S. E., Magzamen, S., & Starling, A. P. (2021). Prenatal exposure to ambient air pollution and traffic and indicators of adiposity in early childhood : The Healthy Start study. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01003-0>

Bloemsma, L. D., Dabelea, D., Thomas, D. S. K., Peel, J. L., Adgate, J. L., Allshouse, W. B., Martenies, S. E., Magzamen, S., & Starling, A. P. (2022). Prenatal exposure to ambient air pollution and traffic and indicators of adiposity in early childhood : The Healthy Start study. *International Journal of Obesity*, 46(3), 494-501. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01003-0>

Bocklandt, S., Lin, W., Sehl, M. E., Sánchez, F. J., Sinsheimer, J. S., Horvath, S., & Vilain, E. (2011). Epigenetic Predictor of Age. *PLoS ONE*, 6(6), e14821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014821>

Boeke, C. E., Mantzoros, C. S., Hughes, M. D., Rifas-Shiman, S., Villamor, E., Zera, C. A., & Gillman, M. W. (2013). Differential associations of leptin with adiposity across early childhood : Leptin and Adiposity Across Early Childhood. *Obesity*, 21(7), 1430-1437. <https://doi.org/10.1002/oby.20314>

Boeke, C. E., Storfer-Isser, A., Redline, S., & Taveras, E. M. (2014). Childhood sleep duration and quality in relation to leptin concentration in two cohort studies. *Sleep*, 37(3), 613-620. <https://doi.org/10.5665/sleep.3510>

Bohlin, J., Håberg, S. E., Magnus, P., Reese, S. E., Gjessing, H. K., Magnus, M. C., Parr, C. L., Page, C. M., London, S. J., & Nystad, W. (2016). Prediction of gestational age based on genome-wide

differentially methylated regions. *Genome Biology*, 17, 207. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1063-4>

Bolte, G., Tamburlini, G., & Kohlhuber, M. (2010). Environmental inequalities among children in Europe—Evaluation of scientific evidence and policy implications. *European Journal of Public Health*, 20(1), 14-20. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp213>

Botton, J., Heude, B., Maccario, J., Ducimetière, P., Charles, M.-A., & FLVS Study Group. (2008). Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(6), 1760-1768. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1760>

Botton, J., Scherdel, P., Regnault, N., Heude, B., Charles, M.-A., & EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2014). Postnatal Weight and Height Growth Modeling and Prediction of Body Mass Index as a Function of Time for the Study of Growth Determinants. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 65(2-3), 156-166. <https://doi.org/10.1159/000362203>

Breier, B. H., Vickers, M. H., Ikenasio, B. A., Chan, K. Y., & Wong, W. P. S. (2001). Fetal programming of appetite and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185(1), 73-79. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(01\)00634-7](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00634-7)

Brenseke, B., Prater, M. R., Bahamonde, J., & Gutierrez, J. C. (2013). Current Thoughts on Maternal Nutrition and Fetal Programming of the Metabolic Syndrome. *Journal of Pregnancy*, 2013, 368461. <https://doi.org/10.1155/2013/368461>

Bright, H. D., Howe, L. D., Khouja, J. N., Simpkin, A. J., Suderman, M., & O’Keeffe, L. M. (2019). Epigenetic gestational age and trajectories of weight and height during childhood: A prospective cohort study. *Clinical Epigenetics*, 11, 194. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0761-7>

Brilleman, S. L., Howe, L. D., Wolfe, R., & Tilling, K. (2017). Bayesian Piecewise Linear Mixed Models With a Random Change Point. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 28(6), 827-833. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000723>

Brisbois, T. D., Farmer, A. P., & McCargar, L. J. (2012). Early markers of adult obesity: A review. *Obesity Reviews*, 13(4), 347-367. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00965.x>

Brynhildsen, J., Sydsjö, G., Blomberg, M., Claesson, I.-M., Theodorsson, E., Nyström, F., Sydsjö, A., & Josefsson, A. (2013). Leptin and adiponectin in cord blood from children of normal weight, overweight and obese mothers. *Acta Paediatrica*, 102(6), 620-624. <https://doi.org/10.1111/apa.12202>

Camier, A., Cissé, A. H., Lioret, S., Bernard, J. Y., Charles, M. A., Heude, B., & de Lauzon-Guillain, B. (2022). Infant feeding practices associated with adiposity peak and rebound in the EDEN mother-child cohort. *International Journal of Obesity*, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01059-y>

Campbell, M. W.-C., Williams, J., Carlin, J. B., & Wake, M. (2011). Is the adiposity rebound a rebound in adiposity? *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(2-2), e207-e215.

<https://doi.org/10.3109/17477166.2010.526613>

Carles, S., Charles, M.-A., Forhan, A., Slama, R., Heude, B., Botton, J., & EDEN mother child study group. (2016). A Novel Method to Describe Early Offspring Body Mass Index (BMI) Trajectories and to Study Its Determinants. *PLOS ONE*, *11*(6), e0157766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157766>

Chaoimh, C. ní, Murray, D. M., Kenny, L. C., Irvine, A. D., Hourihane, J. O., & Kiely, M. (2016). Cord blood leptin and gains in body weight and fat mass during infancy. *European Journal of Endocrinology*, *175*(5), 403-410. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0431>

Charles, M.-A. M.-A., & Junien, C. C. (2012). Les origines développementales de la santé (DOHaD) et l'épigénétique : Une révolution pour la prévention des maladies chroniques de l'adulte. *Questions de santé publique*, *18*, 1-4.

Chen, B. H., Marioni, R. E., Colicino, E., Peters, M. J., Ward-Caviness, C. K., Tsai, P.-C., Roetker, N. S., Just, A. C., Demerath, E. W., Guan, W., Bressler, J., Fornage, M., Studenski, S., Vandiver, A. R., Moore, A. Z., Tanaka, T., Kiel, D. P., Liang, L., Vokonas, P., ... Horvath, S. (2016). DNA methylation-based measures of biological age : Meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*, *8*(9), 1844-1859. <https://doi.org/10.18632/aging.101020>

Chiu, Y.-H. M., Hsu, H.-H. L., Wilson, A., Coull, B. A., Pendo, M. P., Baccarelli, A., Kloog, I., Schwartz, J., Wright, R. O., Taveras, E. M., & Wright, R. J. (2017). Prenatal particulate air pollution exposure and body composition in urban preschool children : Examining sensitive windows and sex-specific associations. *Environmental Research*, *158*, 798-805. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.026>

Cirulli, F., Berry, A., & Alleva, E. (2003). Early disruption of the mother–infant relationship : Effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(1), 73-82. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00010-1)

Cissé, A. H., Lioret, S., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Ong, K. K., Charles, M. A., & Heude, B. (2021). Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother–child cohort. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00847-w>

Cissé, A. H., Taine, M., Tafflet, M., de Lauzon-Guillain, B., Clément, K., Khalfallah, O., Davidovic, L., Lioret, S., Charles, M. A., & Heude, B. (2022). Cord blood leptin level and a common variant of its receptor as determinants of the BMI trajectory : The EDEN mother-child cohort. *Pediatric Obesity*, e12955. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12955>

Clapp, J. F., & Kiess, W. (1998). Cord Blood Leptin Reflects Fetal Fat Mass. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, *5*(6), 300-303. <https://doi.org/10.1177/107155769800500604>

Clément, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gourmelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J.-M., Basdevant, A., Bougnères, P., Lebouc, Y., Froguel, P., & Guy-Grand, B. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, *392*(6674), 398-401. <https://doi.org/10.1038/32911>

Clément, K., & Viguerie, N. (2017, juillet 11). *Obésité, une maladie des tissus adipeux*. Obésité · Inserm, La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>

Clougherty, J. E. (2010). A Growing Role for Gender Analysis in Air Pollution Epidemiology. *Environmental Health Perspectives*, 118(2), 167-176. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900994>

Cole, T. (2004). Children grow and horses race : Is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatrics*, 4, 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-4-6>

Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : International survey. *BMJ : British Medical Journal*, 320(7244), 1240.

Couto Alves, A., De Silva, N. M. G., Karhunen, V., Sovio, U., Das, S., Taal, H. R., Warrington, N. M., Lewin, A. M., Kaakinen, M., Cousminer, D. L., Thiering, E., Timpson, N. J., Bond, T. A., Lowry, E., Brown, C. D., Estivill, X., Lindi, V., Bradfield, J. P., Geller, F., ... Early Growth Genetics (EGG) Consortium. (2019). GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Science Advances*, 5(9), eaaw3095. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw3095>

de Bont, J., Hughes, R., Tilling, K., Díaz, Y., de Castro, M., Cirach, M., Fossati, S., Nieuwenhuijsen, M., Duarte-Salles, T., & Vrijheid, M. (2020). Early life exposure to air pollution, green spaces and built environment, and body mass index growth trajectories during the first 5 years of life : A large longitudinal study. *Environmental Pollution*, 266, 115266. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115266>

de Knegt, V. E., Hedley, P. L., Kanters, J. K., Thagaard, I. N., Krebs, L., Christiansen, M., & Lausten-Thomsen, U. (2021). The Role of Leptin in Fetal Growth during Pre-Eclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4569. <https://doi.org/10.3390/ijms22094569>

de Lauzon-Guillain, B., Clifton, E. A., Day, F. R., Clément, K., Brage, S., Forouhi, N. G., Griffin, S. J., Koudou, Y. A., Pelloux, V., Wareham, N. J., Charles, M.-A., Heude, B., & Ong, K. K. (2017). Mediation and modification of genetic susceptibility to obesity by eating behaviors. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(4), 996-1004. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.157396>

Delpierre, C., Lepeule, J., Cordier, S., Slama, R., Heude, B., & Charles, M.-A. (2016). DOHaD - Les apports récents de l'épidémiologie. *médecine/sciences*, 32(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201005>

Deng, Q., Lu, C., Yu, Y., Li, Y., Sundell, J., & Norbäck, D. (2016). Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respiratory Medicine*, 121, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.016>

Deysenroth, M. A., Rosa, M. J., Eliot, M. N., Kelsey, K. T., Kloog, I., Schwartz, J. D., Wellenius, G. A., Peng, S., Hao, K., Marsit, C. J., & Chen, J. (2021). Placental gene networks at the interface between maternal PM2.5 exposure early in gestation and reduced infant birthweight. *Environmental Research*, 199, 111342. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111342>

- Diouf, I., Charles, M. A., Ducimetière, P., Basdevant, A., Eschwege, E., & Heude, B. (2010). Evolution of obesity prevalence in France : An age-period-cohort analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *21*(3), 360-365. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181d5bff5>
- Dorosty, A. R., Emmett, P. M., Cowin, S. d., & Reilly, J. J. (2000). Factors associated with early adiposity rebound. ALSPAC Study Team. *Pediatrics*, *105*(5), 1115-1118. <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.1115>
- Dupont, C., Armant, D. R., & Brenner, C. A. (2009). Epigenetics : Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Seminars in reproductive medicine*, *27*(5), 351-357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
- Durmuş, B., Ay, L., Duijts, L., Moll, H. A., Hokken-Koelega, A. C. S., Raat, H., Hofman, A., Steegers, E. a. P., & Jaddoe, V. W. V. (2012). Infant diet and subcutaneous fat mass in early childhood : The Generation R Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, *66*(2), 253-260. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.174>
- Ego, A., Prunet, C., Blondel, B., Kaminski, M., Goffinet, F., & Zeitlin, J. (2016). Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. II – Comparaison à des courbes existantes et apport de l'ajustement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, *45*(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.08.008>
- Elks, C. E., Heude, B., de Zegher, F., Barton, S. J., Clément, K., Inskip, H. M., Koudou, Y., Cooper, C., Dunger, D. B., Ibáñez, L., Charles, M.-A., & Ong, K. K. (2014). Associations Between Genetic Obesity Susceptibility and Early Postnatal Fat and Lean Mass : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, *168*(12), 1122. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1619>
- Elks, C. E., Loos, R. J. F., Sharp, S. J., Langenberg, C., Ring, S. M., Timpson, N. J., Ness, A. R., Davey Smith, G., Dunger, D. B., Wareham, N. J., & Ong, K. K. (2010). Genetic Markers of Adult Obesity Risk Are Associated with Greater Early Infancy Weight Gain and Growth. *PLoS Medicine*, *7*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000284>
- Elliott, H. R., Tillin, T., McArdle, W. L., Ho, K., Duggirala, A., Frayling, T. M., Davey Smith, G., Hughes, A. D., Chaturvedi, N., & Relton, C. L. (2014). Differences in smoking associated DNA methylation patterns in South Asians and Europeans. *Clinical Epigenetics*, *6*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1868-7083-6-4>
- Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *960*, 1-17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1
- Eriksson, J. G., Forsén, T., Tuomilehto, J., Osmond, C., & Barker, D. J. P. (2003). Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*, *46*(2), 190-194. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-1012-5>
- Estévez-González, M. D., Santana del Pino, A., Henríquez-Sánchez, P., Peña-Quintana, L., & Saavedra-Santana, P. (2016). Breastfeeding during the first 6 months of life, adiposity rebound and overweight/obesity at 8 years of age. *International Journal of Obesity*, *40*(1), 10-13.

<https://doi.org/10.1038/ijo.2015.228>

Etude ESTEBAN. (2016). *Santé publique France—Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : Stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte*. <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>

Fleisch, A. F., Aris, I. M., Rifas-Shiman, S. L., Coull, B. A., Luttmann-Gibson, H., Koutrakis, P., Schwartz, J. D., Kloog, I., Gold, D. R., & Oken, E. (2019a). Prenatal Exposure to Traffic Pollution and Childhood Body Mass Index Trajectory. *Frontiers in Endocrinology*, *9*, 771. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00771>

Fleisch, A. F., Aris, I. M., Rifas-Shiman, S. L., Coull, B. A., Luttmann-Gibson, H., Koutrakis, P., Schwartz, J. D., Kloog, I., Gold, D. R., & Oken, E. (2019b). Prenatal Exposure to Traffic Pollution and Childhood Body Mass Index Trajectory. *Frontiers in Endocrinology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00771>

Fleisch, A. F., Luttmann-Gibson, H., Perng, W., Rifas-Shiman, S. L., Coull, B. A., Kloog, I., Koutrakis, P., Schwartz, J. D., Zanobetti, A., Mantzoros, C. S., Gillman, M. W., Gold, D. R., & Oken, E. (2017). Prenatal and early life exposure to traffic pollution and cardiometabolic health in childhood : Traffic pollution and childhood cardiometabolic health. *Pediatric Obesity*, *12*(1), 48-57. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12106>

Fonseca, M. J., Moreira, C., & Santos, A. C. (2021). Adiposity rebound and cardiometabolic health in childhood : Results from the Generation XXI birth cohort. *International Journal of Epidemiology*, dyab002. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab002>

Fossati, S., Valvi, D., Martinez, D., Cirach, M., Estarlich, M., Fernández-Somoano, A., Guxens, M., Iñiguez, C., Irizar, A., Lertxundi, A., Nieuwenhuijsen, M., Tamayo, I., Vioque, J., Tardón, A., Sunyer, J., & Vrijheid, M. (2020). Prenatal air pollution exposure and growth and cardio-metabolic risk in preschoolers. *Environment International*, *138*, 105619. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105619>

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the *FTO* Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, *316*(5826), 889-894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>

Friedman, J. M. (2009). Leptin, Leptin Receptors, and the Control of Body Weight. *Nutrition Reviews*, *56*, S38-S46. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01685.x>

Gaillard, R., Santos, S., Duijts, L., & Felix, J. F. (2016). Childhood Health Consequences of Maternal Obesity during Pregnancy : A Narrative Review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *69*(3-4), 171-180. <https://doi.org/10.1159/000453077>

Gardosi, J. (1997). Customized Growth Curves: *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *40*(4), 715-722. <https://doi.org/10.1097/00003081-199712000-00005>

Gardosi, J., Chang, A., Kalyan, B., Sahota, D., & Symonds, E. M. (1992). Customised antenatal growth charts. *The Lancet*, *339*(8788), 283-287. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91342-6](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91342-6)

Geary, M., Pringle, P. J., Persaud, M., Wilshin, J., Hindmarsh, P. C., Rodeck, C. H., & Brook, C. G. D. (1999). Leptin concentrations in maternal serum and cord blood : Relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *106*(10), 1054-1060. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08113.x>

Gervin, K., Salas, L. A., Bakulski, K. M., van Zelm, M. C., Koestler, D. C., Wiencke, J. K., Duijts, L., Moll, H. A., Kelsey, K. T., Kobor, M. S., Lyle, R., Christensen, B. C., Felix, J. F., & Jones, M. J. (2019). Systematic evaluation and validation of reference and library selection methods for deconvolution of cord blood DNA methylation data. *Clinical Epigenetics*, *11*, 125. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0717-y>

Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., & Thornburg, K. L. (2008). Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *The New England journal of medicine*, *359*(1), 61-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708473>

Goran, M. I., Driscoll, P., Johnson, R., Nagy, T. R., & Hunter, G. (1996). Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *63*(3), 299-305.

Guillaume, E., Pernet, C., Dejardin, O., Launay, L., Lillini, R., Vercelli, M., Marí-Dell'Olmo, M., Fernández Fontelo, A., Borrell, C., Ribeiro, A. I., Pina, M. F. de, Mayer, A., Delpierre, C., Ratchet, B., & Launoy, G. (2016). Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *70*(5), 493-499. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205729>

Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sada, S., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J.-B., Gao, Y., Deconde, R., Chen, M., Rajapakse, I., Friend, S., Ideker, T., & Zhang, K. (2013). Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Molecular cell*, *49*(2), 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>

Haworth, C. M. A., Carnell, S., Meaburn, E. L., Davis, O. S. P., Plomin, R., & Wardle, J. (2008). Increasing Heritability of BMI and Stronger Associations With the FTO Gene Over Childhood. *Obesity*, *16*(12), 2663-2668. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.434>

Heo, S., Fong, K. C., & Bell, M. L. (2019). Risk of particulate matter on birth outcomes in relation to maternal socio-economic factors : A systematic review. *Environmental Research Letters: ERL [Web Site]*, *14*(12), 123004. <https://doi.org/10.1088/1748-9326/ab4cd0>

Heude, B., Forhan, A., Slama, R., Douhaud, L., Bedel, S., Saurel-Cubizolles, M.-J., Hankard, R., Thiebaugeorges, O., De Agostini, M., Annesi-Maesano, I., Kaminski, M., Charles, M.-A., & EDEN mother-child cohort study group. (2016). Cohort Profile : The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *International Journal of Epidemiology*, *45*(2), 353-363. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv151>

Heude, B., Scherdel, P., Werner, A., Guern, M. L., Gelbert, N., Walther, D., Arnould, M.,

- Bellaïche, M., Chevallier, B., Cheymol, J., Jobez, E., N'Guyen, S., Pietrement, C., Reynaud, R., Salaün, J.-F., Khoshnood, B., Zeitlin, J., Maccario, J., Breart, G., ... Chalumeau, M. (2019). A big-data approach to producing descriptive anthropometric references : A feasibility and validation study of paediatric growth charts. *The Lancet Digital Health*, *1*(8), e413-e423. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30149-9](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30149-9)
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*, *376*(3), 254-266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
- Hof, M. H. P., Vrijkotte, T. G. M., de Hoog, M. L. A., van Eijdsden, M., & Zwinderman, A. H. (2013a). Association between Infancy BMI Peak and Body Composition and Blood Pressure at Age 5–6 Years. *PLoS ONE*, *8*(12), e80517. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080517>
- Hof, M. H. P., Vrijkotte, T. G. M., de Hoog, M. L. A., van Eijdsden, M., & Zwinderman, A. H. (2013b). Association between Infancy BMI Peak and Body Composition and Blood Pressure at Age 5–6 Years. *PLoS ONE*, *8*(12), e80517. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080517>
- Hong, Y. H., & Chung, S. (2018). Small for gestational age and obesity related comorbidities. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, *23*(1), 4-8. <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.1.4>
- Horvath, S. (2013a). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, *14*(10), R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
- Horvath, S. (2013b). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, *14*(10), R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
- Horvath, S., Erhart, W., Brosch, M., Ammerpohl, O., von Schönfels, W., Ahrens, M., Heits, N., Bell, J. T., Tsai, P.-C., Spector, T. D., Deloukas, P., Siebert, R., Sipos, B., Becker, T., Röcken, C., Schafmayer, C., & Hampe, J. (2014). Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(43), 15538-15543. <https://doi.org/10.1073/pnas.1412759111>
- Horvath, S., Gurven, M., Levine, M. E., Trumble, B. C., Kaplan, H., Allayee, H., Ritz, B. R., Chen, B., Lu, A. T., Rickabaugh, T. M., Jamieson, B. D., Sun, D., Li, S., Chen, W., Quintana-Murci, L., Fagny, M., Kobor, M. S., Tsao, P. S., Reiner, A. P., ... Assimes, T. L. (2016). An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biology*, *17*, 171. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1030-0>
- Houffly, S., Matthys, C., & Soubry, A. (2017). Male Obesity : Epigenetic Origin and Effects in Sperm and Offspring. *Current Molecular Biology Reports*, *3*(4), 288-296. <https://doi.org/10.1007/s40610-017-0083-5>
- Hough, I., Sarafian, R., Shtein, A., Zhou, B., Lepeule, J., & Kloog, I. (2021). Gaussian Markov random fields improve ensemble predictions of daily 1 km PM2.5 and PM10 across France. *Atmospheric Environment*, *264*, 118693. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2021.118693>
- Howe, C. J., Cole, S. R., Lau, B., Napravnik, S., & Eron, J. J. (2016). Selection Bias Due to Loss to

Follow Up in Cohort Studies: *Epidemiology*, 27(1), 91-97.
<https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000409>

Hughes, A. R., Sherriff, A., Ness, A. R., & Reilly, J. J. (2014). Timing of Adiposity Rebound and Adiposity in Adolescence. *Pediatrics*, 134(5), e1354-e1361.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-1908>

INCA 3. (2017). *INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition | Anses—Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
<https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>

Ip, E. H., Marshall, S. A., Saldana, S., Skelton, J. A., Suerken, C. K., Arcury, T. A., & Quandt, S. A. (2017). Determinants of Adiposity Rebound Timing in Children. *The Journal of pediatrics*, 184, 151-156.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.01.051>

Jacota, M., Forhan, A., Saldanha-Gomes, C., Charles, M. A., Heude, B., & for the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2017). Maternal weight prior and during pregnancy and offspring's BMI and adiposity at 5-6 years in the EDEN mother-child cohort : Maternal weight history and children's adiposity. *Pediatric Obesity*, 12(4), 320-329. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12145>

Jaddoe, V. W. V., Mackenbach, J. P., Moll, H. A., Steegers, E. A. P., Tiemeier, H., Verhulst, F. C., Witteman, J. C. M., & Hofman, A. (2006). The Generation R Study : Design and cohort profile. *European Journal of Epidemiology*, 21(6), 475. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9022-0>

Jensen, S. M., Ritz, C., Ejlerskov, K. T., Mølgaard, C., & Michaelsen, K. F. (2015). Infant BMI peak, breastfeeding, and body composition at age 3 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(2), 319-325. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.092957>

Jornayvaz, F. R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G., & Marques-Vidal, P. (2016). Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults : The CoLaus study. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0389-2>

Kaar, J. L., Brinton, J. T., Crume, T., Hamman, R. F., Glueck, D. H., & Dabelea, D. (2014). Leptin levels at birth and infant growth : The EPOCH study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 5(3), 214-218. <https://doi.org/10.1017/S204017441400021X>

Kan, H., Chen, R., & Tong, S. (2012). Ambient air pollution, climate change, and population health in China. *Environment International*, 42, 10-19.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.003>

Kapral, N., Miller, S. E., Scharf, R. J., Gurka, M. J., & DeBoer, M. D. (2018). Associations between birthweight and overweight and obesity in school-age children : Birthweight and childhood obesity risk. *Pediatric Obesity*, 13(6), 333-341. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12227>

Karakosta, P., Roumeliotaki, T., Chalkiadaki, G., Sarri, K., Vassilaki, M., Venihaki, M., Malliaraki, N., Kampa, M., Castanas, E., Kogevinas, M., Mantzoros, C., & Chatzi, L. (2016). Cord blood leptin

levels in relation to child growth trajectories. *Metabolism*, 65(6), 874-882. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.03.003>

Khouja, J. N., Simpkin, A. J., O'Keeffe, L. M., Wade, K. H., Houtepen, L. C., Relton, C. L., Suderman, M., & Howe, L. D. (2018). Epigenetic gestational age acceleration : A prospective cohort study investigating associations with familial, sociodemographic and birth characteristics. *Clinical Epigenetics*, 10, 86. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0520-1>

Kim, J. S., Alderete, T. L., Chen, Z., Lurmann, F., Rappaport, E., Habre, R., Berhane, K., & Gilliland, F. D. (2018). Longitudinal associations of in utero and early life near-roadway air pollution with trajectories of childhood body mass index. *Environmental Health*, 17(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0409-7>

Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans : A review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>

Knight, A. K., Craig, J. M., Theda, C., Bækvad-Hansen, M., Bybjerg-Grauholm, J., Hansen, C. S., Hollegaard, M. V., Hougaard, D. M., Mortensen, P. B., Weinsheimer, S. M., Werge, T. M., Brennan, P. A., Cubells, J. F., Newport, D. J., Stowe, Z. N., Cheong, J. L. Y., Dalach, P., Doyle, L. W., Loke, Y. J., ... Smith, A. K. (2016). An epigenetic clock for gestational age at birth based on blood methylation data. *Genome Biology*, 17, 206. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1068-z>

Kooijman, M. N., Kruithof, C. J., van Duijn, C. M., Duijts, L., Franco, O. H., van IJendoorn, M. H., de Jongste, J. C., Klaver, C. C. W., van der Lugt, A., Mackenbach, J. P., Moll, H. A., Peeters, R. P., Raat, H., Rings, E. H. H. M., Rivadeneira, F., van der Schroeff, M. P., Steegers, E. A. P., Tiemeier, H., Uitterlinden, A. G., ... Jaddoe, V. W. V. (2016). The Generation R Study : Design and cohort update 2017. *European Journal of Epidemiology*, 31(12), 1243-1264. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0224-9>

Korkeila, M., Kaprio, J., Rissanen, A., & Koskenvuo, M. (1991). Effects of gender and age on the heritability of body mass index. *International Journal of Obesity*, 15(10), 647-654.

Kruithof, C. J., Kooijman, M. N., van Duijn, C. M., Franco, O. H., de Jongste, J. C., Klaver, C. C. W., Mackenbach, J. P., Moll, H. A., Raat, H., Rings, E. H. H. M., Rivadeneira, F., Steegers, E. A. P., Tiemeier, H., Uitterlinden, A. G., Verhulst, F. C., Wolvius, E. B., Hofman, A., & Jaddoe, V. W. V. (2014). The Generation R Study : Biobank update 2015. *European Journal of Epidemiology*, 29(12), 911-927. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9980-6>

Kwon, E. J., & Kim, Y. J. (2017). What is fetal programming? : A lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & Gynecology Science*, 60(6), 506-519. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.506>

Laml, T., Hartmann, B. W., Ruecklinger, E., Preyer, O., Soeregi, G., & Wagenbichler, P. (2001). Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord blood leptin concentrations in normal pregnancy. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 8(1), 43-47.

Landsberg, L., Aronne, L. J., Beilin, L. J., Burke, V., Igel, L. I., Lloyd-Jones, D., & Sowers, J. (2013).

Obesity-Related Hypertension : Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment: A Position Paper of *The Obesity Society* and the *American Society of Hypertension*. *The Journal of Clinical Hypertension*, 15(1), 14-33. <https://doi.org/10.1111/jch.12049>

Lee, K. W. K., Richmond, R., Hu, P., French, L., Shin, J., Bourdon, C., Reischl, E., Waldenberger, M., Zeilinger, S., Gaunt, T., McArdle, W., Ring, S., Woodward, G., Bouchard, L., Gaudet, D., Smith, G. D., Relton, C., Paus, T., & Pausova, Z. (2015). Prenatal Exposure to Maternal Cigarette Smoking and DNA Methylation : Epigenome-Wide Association in a Discovery Sample of Adolescents and Replication in an Independent Cohort at Birth through 17 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*, 123(2), 193-199. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408614>

Leek, J. T., & Storey, J. D. (2007). Capturing Heterogeneity in Gene Expression Studies by Surrogate Variable Analysis. *PLoS Genetics*, 3(9), e161. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030161>

Lehingue, Y., Miginiac, M., Locard, E., & Mamelle, N. (1993). [Birth weight and obesity at the age of 6. Study from the growth curves of a population of schoolchildren]. *Pediatric*, 48(9), 623-632.

Lehne, B., Drong, A. W., Loh, M., Zhang, W., Scott, W. R., Tan, S.-T., Afzal, U., Scott, J., Jarvelin, M.-R., Elliott, P., McCarthy, M. I., Kooner, J. S., & Chambers, J. C. (2015). A coherent approach for analysis of the Illumina HumanMethylation450 BeadChip improves data quality and performance in epigenome-wide association studies. *Genome Biology*, 16(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0600-x>

Lévy-Marchal, C., & Czernichow, P. (2006). Small for Gestational Age and the Metabolic Syndrome : Which Mechanism Is Suggested by Epidemiological and Clinical Studies? *Hormone Research in Paediatrics*, 65(Suppl. 3), 123-130. <https://doi.org/10.1159/000091517>

Li, L.-J., Rifas-Shiman, S. L., Aris, I. M., Young, J. G., Mantzoros, C., Hivert, M.-F., & Oken, E. (2018). Associations of maternal and cord blood adipokines with offspring adiposity in Project Viva : Is there an interaction with child age? *International Journal of Obesity*, 42(4), 608-617. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.256>

Li, X., Huang, S., Jiao, A., Yang, X., Yun, J., Wang, Y., Xue, X., Chu, Y., Liu, F., Liu, Y., Ren, M., Chen, X., Li, N., Lu, Y., Mao, Z., Tian, L., & Xiang, H. (2017). Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight : An updated systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 227, 596-605. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.03.055>

Linares, J., Corvalán, C., Galleguillos, B., Kain, J., González, L., Uauy, R., Garmendia, M. L., & Mericq, V. (2016). The effects of pre-pregnancy BMI and maternal factors on the timing of adiposity rebound in offspring. *Obesity*, 24(6), 1313-1319. <https://doi.org/10.1002/oby.21490>

Loos, R. J. F., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I., Inouye, M., Freathy, R. M., Attwood, A. P., Beckmann, J. S., Berndt, S. I., Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, Jacobs, K. B., Chanock, S. J., Hayes, R. B., Bergmann, S., Bennett, A. J., Bingham, S. A., Bochud, M., ... Mohlke, K. L. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics*, 40(6), 768-775.

<https://doi.org/10.1038/ng.140>

Magee, C. A., Caputi, P., & Iverson, D. C. (2013). The longitudinal relationship between sleep duration and body mass index in children : A growth mixture modeling approach. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 34(3), 165-173. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318289aa51>.

Mannocci, A., Ciarlo, I., D'Egidio, V., Del Cimmuto, A., de Giusti, M., Villari, P., & La Torre, G. (2019). Socioeconomic Deprivation Status and Air Pollution by PM10 and NO2 : An Assessment at Municipal Level of 11 Years in Italy. *Journal of Environmental and Public Health*, 2019, 2058467. <https://doi.org/10.1155/2019/2058467>

Mantzoros, C. S., Rifas-Shiman, S. L., Williams, C. J., Fagnoli, J. L., Kelesidis, T., & Gillman, M. W. (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. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0343>

Martínez-Cordero, C., Amador-Licona, N., Guízar-Mendoza, J. M., 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. *Archives of Medical Research*, 37(4), 490-494. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.11.004>

Matanda, D. J., Mittelmark, M. B., Urke, H. B., & Amugsi, D. A. (2014). Reliability of demographic and socioeconomic variables in predicting early initiation of breastfeeding : A replication analysis using the Kenya Demographic and Health Survey data. *BMJ Open*, 4(6), e005194-e005194. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005194>

McConnell, R., Shen, E., Gilliland, F. D., Jerrett, M., Wolch, J., Chang, C.-C., Lurmann, F., & Berhane, K. (2015). A longitudinal cohort study of body mass index and childhood exposure to secondhand tobacco smoke and air pollution : The Southern California Children's Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 123(4), 360-366. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307031>

McMillen, I. C., Edwards, L. J., Duffield, J., & Muhlhausler, B. S. (2006). Regulation of leptin synthesis and secretion before birth : Implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*, 131(3), 415-427. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00303>

Mensink-Bout, S. M., van Meel, E. R., de Jongste, J. C., Annesi-Maesano, I., Aubert, A. M., Bernard, J. Y., Chen, L.-W., Cooper, C., Crozier, S. R., Hanke, W., Harvey, N. C., Hébert, J. R., Heude, B., Jerzynska, J., Kelleher, C. C., Mehegan, J., McAuliffe, F. M., Phillips, C. M., Polanska, K., ... Duijts, L. (2022). Maternal diet in pregnancy and child's respiratory outcomes : An individual participant data meta-analysis of 18 000 children. *The European Respiratory Journal*, 59(4), 2101315. <https://doi.org/10.1183/13993003.01315-2021>

Meyer, D. M., Brei, C., Stecher, L., Much, D., Brunner, S., & Hauner, H. (2018). Leptin in Maternal Plasma and Cord Blood as a Predictor of Offspring Adiposity at 5 Years : A Follow-up Study: Maternal/Cord Blood Leptin and Childhood Obesity. *Obesity*, 26(2), 279-283. <https://doi.org/10.1002/oby.22037>

Min, J., Wen, X., Xue, H., & Wang, Y. (2018). Ethnic disparities in childhood BMI trajectories and

obesity and potential causes among 29,250 US children : Findings from the Early Childhood Longitudinal Study-Birth and Kindergarten Cohorts. *International Journal of Obesity*, 42(9), 1661-1670. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0091-4>

Ministère de l'économie et des finances. (2016, septembre 6). *Trésor-Éco n° 179 - Obésité : Quelles conséquences pour l'économie et comment les limiter ?* Ministère de l'économie et des finances. <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2016/09/06/tresor-eco-n-179-obesite-queelles-consequences-pour-l-economie-et-comment-les-limiter>

Mise, H., Sagawa, N., Matsumoto, T., Yura, S., Nanno, H., Itoh, H., Mori, T., Masuzaki, H., Hosoda, K., Ogawa, Y., & Nakao, K. (1998). Augmented Placental Production of Leptin in Preeclampsia : Possible Involvement of Placental Hypoxia ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(9), 3225-3229. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5117>

Monasta, L., Batty, G. D., Cattaneo, A., Lutje, V., Ronfani, L., Van Lenthe, F. J., & Brug, J. (2010). Early-life determinants of overweight and obesity : A review of systematic reviews: Early-life determinants of obesity. *Obesity Reviews*, 11(10), 695-708. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00735.x>

Monteiro, P. O. A., & Victora, C. G. (2005). Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life – a systematic review. *Obesity Reviews*, 6(2), 143-154. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x>

Mook-Kanamori, D. O., Durmuş, B., Sovio, U., Hofman, A., Raat, H., Steegers, E. A. P., Jarvelin, M.-R., & Jaddoe, V. W. V. (2011). Fetal and infant growth and the risk of obesity during early childhood : The Generation R Study. *European Journal of Endocrinology*, 165(4), 623-630. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0067>

Moreno-Mendez, E., Quintero-Fabian, S., Fernandez-Mejia, C., & Lazo-de-la-Vega-Monroy, M.-L. (2020). Early-life programming of adipose tissue. *Nutrition Research Reviews*, 33(2), 244-259. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000037>

Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity : Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

Olza, J., Rupérez, A. I., Gil-Campos, M., Leis, R., Cañete, R., Tojo, R., Gil, Á., & Aguilera, C. M. (2017). Leptin Receptor Gene Variant rs11804091 Is Associated with BMI and Insulin Resistance in Spanish Female Obese Children : A Case-Control Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1690. <https://doi.org/10.3390/ijms18081690>

OMS. (2016, juin). *Obésité et surpoids*.

Ong, K., Ahmed, M., & Dunger, D. (1999). The role of leptin in human growth and puberty. *Acta Paediatrica*, 88(s433), 95-98. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb14413.x>

Ong, K. K. L. (2000). Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : Prospective cohort study. *BMJ*, 320(7240), 967-971. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7240.967>

- Ong, K. K. L., Ahmed, M. L., Sherriff, A., Woods, K. A., Watts, A., Golding, J., & Dunger, D. B. (1999). Cord Blood Leptin Is Associated with Size at Birth and Predicts Infancy Weight Gain in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *84*(3), 1145-1148. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5657>
- Ong, K. K. L., Preece, M. A., Emmett, P. M., Ahmed, M. L., & Dunger, D. B. (2002). Size at Birth and Early Childhood Growth in Relation to Maternal Smoking, Parity and Infant Breast-Feeding : Longitudinal Birth Cohort Study and Analysis. *Pediatric Research*, *52*(6), 863-867. <https://doi.org/10.1203/00006450-200212000-00009>
- Ong, K., & Loos, R. (2006). Rapid infancy weight gain and subsequent obesity : Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatrica*, *95*(8), 904-908. <https://doi.org/10.1080/08035250600719754>
- Orsso, C. E., Colin-Ramirez, E., Field, C. J., Madsen, K. L., Prado, C. M., & Haqq, A. M. (2020). Adipose Tissue Development and Expansion from the Womb to Adolescence : An Overview. *Nutrients*, *12*(9), 2735. <https://doi.org/10.3390/nu12092735>
- Parasin, N., Amnuaylojaroen, T., & Saokaew, S. (2021). Effect of Air Pollution on Obesity in Children : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel, Switzerland)*, *8*(5). <https://doi.org/10.3390/children8050327>
- Park, H.-K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin : Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, *64*(1), 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
- Parker, M., Rifas-Shiman, S. L., Belfort, M. B., Taveras, E. M., Oken, E., Mantzoros, C., & Gillman, M. W. (2011). Gestational Glucose Tolerance and Cord Blood Leptin Levels Predict Slower Weight Gain in Early Infancy. *The Journal of Pediatrics*, *158*(2), 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.052>
- Pedersen, L., Lauritzen, L., Brasholt, M., Buhl, T., & Bisgaard, H. (2012). Polyunsaturated fatty acid content of mother's milk is associated with childhood body composition. *Pediatric Research*, *72*(6), 631-636. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.127>
- Péneau, S., Giudici, K. V., Gusto, G., Goxe, D., Lantieri, O., Hercberg, S., & Rolland-Cachera, M.-F. (2017). Growth Trajectories of Body Mass Index during Childhood : Associated Factors and Health Outcome at Adulthood. *The Journal of Pediatrics*, *186*, 64-71.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.010>
- Péneau, S., González-Carrascosa, R., Gusto, G., Goxe, D., Lantieri, O., Fezeu, L., Hercberg, S., & Rolland-Cachera, M. F. (2016). Age at adiposity rebound : Determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *International Journal of Obesity*, *40*(7), 1150-1156. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.39>
- Perna, L., Zhang, Y., Mons, U., Holleczeck, B., Saum, K.-U., & Brenner, H. (2016). Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clinical Epigenetics*, *8*, 64. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0228-z>

- Persson, B., Westgren, M., Celsi, G., Nord, E., & Örtqvist, E. (1999). Leptin Concentrations in Cord Blood in Normal Newborn Infants and Offspring of Diabetic Mothers. *Hormone and Metabolic Research*, 31(08), 467-471. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978776>
- Philippat, C., Botton, J., Calafat, A. M., Ye, X., Charles, M.-A., & Slama, R. (2014). Prenatal Exposure to Phenols and Growth in Boys. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 25(5), 625-635. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000132>
- Pornet, C., Delpierre, C., Dejardin, O., Grosclaude, P., Launay, L., Guittet, L., Lang, T., & Launoy, G. (2012). Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index : The French version. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66(11), 982-989. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200311>
- Poston, L. (2012). Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(5), 627-639. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.03.010>
- Pour, M. B., Bergström, A., Bottai, M., Magnusson, J., Kull, I., & Moradi, T. (2017). Age at adiposity rebound and body mass index trajectory from early childhood to adolescence; differences by breastfeeding and maternal immigration background. *Pediatric Obesity*, 12(1), 75-84. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12111>
- Real, E., Couvidat, F., Ung, A., Malherbe, L., Raux, B., & Colette, A. (2021). *Historical reconstruction of background air pollution over France for 2000–2015* [Preprint]. Atmosphere – Atmospheric Chemistry and Physics. <https://doi.org/10.5194/essd-2021-182>
- Reilly, J. J. (2008). Physical activity, sedentary behaviour and energy balance in the preschool child : Opportunities for early obesity prevention: Symposium on 'Behavioural nutrition and energy balance in the young'. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(3), 317-325. <https://doi.org/10.1017/S0029665108008604>
- Reinisch, J. M., Simon, N. G., Karow, W. G., & Gandelman, R. (1978). Prenatal Exposure to Prednisone in Humans and Animals Retards Intrauterine Growth. *Science*, 202(4366), 436-438. <https://doi.org/10.1126/science.705336>
- Relton, C. L., Groom, A., St. Pourcain, B., Sayers, A. E., Swan, D. C., Embleton, N. D., Pearce, M. S., Ring, S. M., Northstone, K., Tobias, J. H., Trakalo, J., Ness, A. R., Shaheen, S. O., & Davey Smith, G. (2012). DNA Methylation Patterns in Cord Blood DNA and Body Size in Childhood. *PLoS ONE*, 7(3), e31821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031821>
- Retnakaran, R., Ye, C., & Kramer, C. K. (2019). Stability of insulin and C-peptide measurement with long-term frozen storage of serum : Implications for diabetes research studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(4), 1058-1060. <https://doi.org/10.1111/dom.13617>
- Rial-Sebbag, E., Guibet Lafaye, C., Simeoni, U., & Junien, C. (2016). DOHaD et information épigénétique : Enjeux sociétaux. *médecine/sciences*, 32(1), 100-105. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201016>
- Robelin, J., & Casteilla, L. (1990). Différenciation, croissance et développement du tissu adipeux.

INRAE *Productions Animales*, 3(4), 243-252. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.1990.3.4.4383>

Rolland-Cachera, M. F., Akrouf, M., & Péneau, S. (2015). *Histoire et signification de l'Indice de Corpulence. Intérêt des autres mesures anthropométriques*. 26.

Rolland-Cachera, M. F., & Cole, T. J. (2019). Does the age at adiposity rebound reflect a critical period? *Pediatric Obesity*, 14(1), e12467. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12467>

Rolland-Cachera, M. F., Deheeger, M., Bellisle, F., Sempé, M., Guilloud-Bataille, M., & Patois, E. (1984). Adiposity rebound in children : A simple indicator for predicting obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 39(1), 129-135. <https://doi.org/10.1093/ajcn/39.1.129>

Rolland-Cachera, M. F., & Péneau, S. (2013). Growth trajectories associated with adult obesity. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 106, 127-134. <https://doi.org/10.1159/000342564>

Ronkainen, J., Nedelec, R., Atehortua, A., Balkhiyarova, Z., Cascarano, A., Ngoc Dang, V., Elhakeem, A., van Enckevort, E., Goncalves Soares, A., Haakma, S., Halonen, M., Heil, K. F., Heiskala, A., Hyde, E., Jacquemin, B., Keikkala, E., Kerckhoffs, J., Klåvus, A., Kopinska, J. A., ... Sebert, S. (2022). LongITools : Dynamic longitudinal exposome trajectories in cardiovascular and metabolic noncommunicable diseases. *Environmental Epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, 6(1), e184. <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000184>

Sabo, R. T., Wang, A., Deng, Y., Sabo, C. S., & Sun, S. S. (2017). Relationships between childhood growth parameters and adult blood pressure : The Fels Longitudinal Study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(1), 113-122. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000520>

Saldanha-Gomes, C., Hallimat Cissé, A., Descarpentrie, A., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Charles, M.-A., Heude, B., Lioret, S., & Dargent-Molina, P. (2021). Prospective associations between dietary patterns, screen and outdoor play times at 2 years and age at adiposity rebound : The EDEN mother-child cohort. *Preventive Medicine Reports*, 25, 101666. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101666>

Santé Publique France. (2022). *Les 1000 premiers jours*. <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>

Sempé, M., Pédrón, G., & Roy-Pernot, M.-P. (1979). *Auxologie : Méthode et séquences* (Laboratoires Theraplax, Éd.). Théraplix.

Shekar, M., & Popkin, B. (2020). *Obesity : Health and Economic Consequences of an Impending Global Challenge*. World Bank. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-1491-4>

Shrestha, S., Rasmussen, S. H., Pottegård, A., Ängquist, L. H., Jess, T., Allin, K. H., Bjerregaard, L. G., & Baker, J. L. (2019). Associations between adult height and type 2 diabetes mellitus : A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 73(7), 681-688. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-211567>

Silverwood, R. J., De Stavola, B. L., Cole, T. J., & Leon, D. A. (2009a). BMI peak in infancy as a predictor for later BMI in the Uppsala Family Study. *International Journal of Obesity*, 33(8), 929-937. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.108>

Silverwood, R. J., De Stavola, B. L., Cole, T. J., & Leon, D. A. (2009b). BMI peak in infancy as a predictor for later BMI in the Uppsala Family Study. *International Journal of Obesity*, 33(8), 929-937. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.108>

Simpkin, A. J., Howe, L. D., Tilling, K., Gaunt, T. R., Lyttleton, O., McArdle, W. L., Ring, S. M., Horvath, S., Smith, G. D., & Relton, C. L. (2017). The epigenetic clock and physical development during childhood and adolescence : Longitudinal analysis from a UK birth cohort. *International Journal of Epidemiology*, 46(2), 549-558. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw307>

Soubry, A. (2018). POHaD : Why we should study future fathers. *Environmental Epigenetics*, 4(2), dvy007. <https://doi.org/10.1093/eep/dvy007>

Sovio, U., Mook-Kanamori, D. O., Warrington, N. M., Lawrence, R., Briollais, L., Palmer, C. N. A., Cecil, J., Sandling, J. K., Syvänen, A.-C., Kaakinen, M., Beilin, L. J., Millwood, I. Y., Bennett, A. J., Laitinen, J., Pouta, A., Molitor, J., Davey Smith, G., Ben-Shlomo, Y., Jaddoe, V. W. V., ... Timpson, N. J. (2011). Association between Common Variation at the FTO Locus and Changes in Body Mass Index from Infancy to Late Childhood : The Complex Nature of Genetic Association through Growth and Development. *PLoS Genetics*, 7(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001307>

Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., Allen, H. L., Lindgren, C. M., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., Vedantam, S., Winkler, T. W., Qi, L., Workalemahu, T., Heid, I. M., Steinthorsdottir, V., Stringham, H. M., Weedon, M. N., ... Loos, R. J. F. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nature genetics*, 42(11), 937-948. <https://doi.org/10.1038/ng.686>

Starling, A. P., Moore, B. F., Thomas, D. S. K., Peel, J. L., Zhang, W., Adgate, J. L., Magzamen, S., Martenies, S. E., Allshouse, W. B., & Dabelea, D. (2020). Prenatal exposure to traffic and ambient air pollution and infant weight and adiposity : The Healthy Start study. *Environmental Research*, 182, 109130. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109130>

Starling, A. P., Wood, C., Liu, C., Kechris, K., Yang, I. V., Friedman, C., Thomas, D. S. K., Peel, J. L., Adgate, J. L., Magzamen, S., Martenies, S. E., Allshouse, W. B., & Dabelea, D. (2022). Ambient air pollution during pregnancy and DNA methylation in umbilical cord blood, with potential mediation of associations with infant adiposity : The Healthy Start study. *Environmental Research*, 214, 113881. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113881>

Taine, M., Forhan, A., Morgan, A. S., Bernard, J. Y., Peyre, H., Dufourg, M.-N., Martin, L. M., Charles, M.-A., Botton, J., & Heude, B. (2021). Zhou. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 35(6), 748-757. <https://doi.org/10.1111/ppe.12798>

Taine, M., Khalfallah, O., Forhan, A., Glaichenhaus, N., Charles, M.-A., & Heude, B. (2020). Does cord blood leptin level mediate the association between neonatal body size and postnatal growth? Results from the EDEN mother-child cohort study. *Annals of Human Biology*, 47(2), 159-165. <https://doi.org/10.1080/03014460.2020.1748712>

- Taine, M., Stengel, B., Forhan, A., Carles, S., Botton, J., Charles, M.-A., Heude, B., & EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2016). Rapid Early Growth May Modulate the Association Between Birth Weight and Blood Pressure at 5 Years in the EDEN Cohort Study. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *68*(4), 859-865. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07529>
- Tan, Y., Liao, J., Zhang, B., Mei, H., Peng, A., Zhao, J., Zhang, Y., Yang, S., & He, M. (2021). Prenatal exposure to air pollutants and early childhood growth trajectories : A population-based prospective birth cohort study. *Environmental Research*, *194*, 110627. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110627>
- Taylor, R. W., Goulding, A., Lewis-Barned, N. J., & Williams, S. M. (2004). Rate of Fat Gain Is Faster in Girls Undergoing Early Adiposity Rebound. *Obesity Research*, *12*(8), 1228-1230. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.155>
- Telschow, A., Ferrari, N., Deibert, C., Flöck, A., Merz, W. M., Gembruch, U., Ehrhardt, C., Dötsch, J., & Graf, C. (2019). High Maternal and Low Cord Blood Leptin Are Associated with BMI-SDS Gain in the First Year of Life. *Obesity Facts*, *12*(5), 575-585. <https://doi.org/10.1159/000502421>
- Tennefors, C., & Forsum, E. (2004). Assessment of body fatness in young children using the skinfold technique and BMI vs body water dilution. *European Journal of Clinical Nutrition*, *58*(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601842>
- Teraura, H., Suzuki, T., & Kotani, K. (2019). Association of taller stature with lower cardiovascular disease mortality in Asian people : A systematic review. *Journal of Physiological Anthropology*, *38*(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0197-y>
- Vafeiadi, M., Roumeliotaki, T., Myridakis, A., Chalkiadaki, G., Fthenou, E., Dermitzaki, E., Karachaliou, M., Sarri, K., Vassilaki, M., Stephanou, E. G., Kogevinas, M., & Chatzi, L. (2016). Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environmental Research*, *146*, 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.017>
- Valūniene, M., Verkauskiene, R., Boguszewski, M., Dahlgren, J., Lasiene, D., Lasas, L., & Wikland, K. A. (2007). Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *43*(10), 784-791.
- Vanderwall, C., Randall Clark, R., Eickhoff, J., & Carrel, A. L. (2017). BMI is a poor predictor of adiposity in young overweight and obese children. *BMC Pediatrics*, *17*(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0891-z>
- Verburg, B. O., Steegers, E. a. P., De Ridder, M., Snijders, R. J. M., Smith, E., Hofman, A., Moll, H. A., Jaddoe, V. W. V., & Witteman, J. C. M. (2008). New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth : Longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *31*(4), 388-396. <https://doi.org/10.1002/uog.5225>
- Vilchis-Gil, J., Galván-Portillo, M., Klünder-Klünder, M., Cruz, M., & Flores-Huerta, S. (2015). Food habits, physical activities and sedentary lifestyles of eutrophic and obese school children : A case-control study. *BMC Public Health*, *15*(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12889-015->

Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., & Yang, J. (2012). Five Years of GWAS Discovery. *American Journal of Human Genetics*, *90*(1), 7-24. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.029>

Voerman, E., Santos, S., Patro Golab, B., Amiano, P., Ballester, F., Barros, H., Bergström, A., Charles, M.-A., Chatzi, L., Chevrier, C., Chrousos, G. P., Corpeleijn, E., Costet, N., Crozier, S., Devereux, G., Eggesbø, M., Ekström, S., Fantini, M. P., Farchi, S., ... Jaddoe, V. W. V. (2019). Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLOS Medicine*, *16*(2), e1002744. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002744>

Vrijheid, M., Fossati, S., Maitre, L., Márquez, S., Roumeliotaki, T., Agier, L., Andrusaityte, S., Cadiou, S., Casas, M., de Castro, M., Dedele, A., Donaire-Gonzalez, D., Grazuleviciene, R., Haug, L. S., McEachan, R., Meltzer, H. M., Papadopoulou, E., Robinson, O., Sakhi, A. K., ... Chatzi, L. (2020). Early-Life Environmental Exposures and Childhood Obesity: An Exposome-Wide Approach. *Environmental health perspectives*, *128*(6), 67009. <https://doi.org/10.1289/EHP5975>

Wadsworth, M., Butterworth, S., Marmot, M., Ecob, R., & Hardy, R. (2005). Early growth and type 2 diabetes: Evidence from the 1946 British birth cohort. *Diabetologia*, *48*(12), 2505-2510. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0007-4>

Warrington, N. M., Wu, Y. Y., Pennell, C. E., Marsh, J. A., Beilin, L. J., Palmer, L. J., Lye, S. J., & Briollais, L. (2013). Modelling BMI trajectories in children for genetic association studies. *PLoS One*, *8*(1), e53897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053897>

Watanobe, H. (2002). Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion in vivo in rats. *The Journal of Physiology*, *545*(Pt 1), 255-268. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.023895>

Wells, J. C. K. (2007). The programming effects of early growth. *Early Human Development*, *83*(12), 743-748. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.002>

West, J., Santorelli, G., Collings, P., Bingham, D., Whincup, P., Sattar, N., Norris, T., Wright, J., & Lawlor, D. A. (2019). Associations of cord leptin and cord insulin with adiposity and blood pressure in White British and Pakistani children aged 4/5 years. *Wellcome Open Research*, *4*, 157. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15433.1>

Weyde, K. V., Krog, N. H., Oftedal, B., Magnus, P., White, R., Stansfeld, S., Øverland, S., & Aasvang, G. M. (2018). A Longitudinal Study of Road Traffic Noise and Body Mass Index Trajectories from Birth to 8 Years: *Epidemiology*, *29*(5), 729-738. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000868>

Wheeler, E., Huang, N., Bochukova, E. G., Keogh, J. M., Lindsay, S., Garg, S., Henning, E., Blackburn, H., Loos, R. J. F., Wareham, N. J., O'Rahilly, S., Hurles, M. E., Barroso, I., & Farooqi, I. S. (2013). Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nature Genetics*, *45*(5), 513-517. <https://doi.org/10.1038/ng.2607>

Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J. F., Li, S., Lindgren, C. M., Heid, I. M., Berndt, S. I., Elliott, A. L., Jackson, A. U., Lamina, C., Lettre, G., Lim, N., Lyon, H. N., McCarroll, S. A., Papadakis, K., Qi, L., Randall, J. C., Ruccasecca, R. M., Sanna, S., ... Hirschhorn, J. N. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature genetics*, *41*(1), 25-34. <https://doi.org/10.1038/ng.287>

Williams, S. M., & Goulding, A. (2009). Patterns of Growth Associated With the Timing of Adiposity Rebound. *Obesity*, *17*(2), 335-341. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.547>

World Health Organization. (2017). *Report of the Commission on Ending Childhood Obesity : Implementation plan: executive summary* (WHO/NMH/PND/ECHO/17.1). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259349>

World Health Organization. (2022). *WHO European Regional Obesity Report 2022*. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>

Wu, Y. Y., Lye, S., & Briollais, L. (2017). The role of early life growth development, the FTO gene and exclusive breastfeeding on child BMI trajectories. *International Journal of Epidemiology*, *46*(5), 1512-1522. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx081>

Wulf, B. (1997). *L'obésité infantile : Données actuelles des connaissances* [UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1 U.F.R. de PHARMACIE]. DUMAS. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03052347/document>

Yang, T. C., Peterson, K. E., Meeker, J. D., Sánchez, B. N., Zhang, Z., Cantoral, A., Solano, M., & Tellez-Rojo, M. M. (2018). Exposure to Bisphenol A and phthalates metabolites in the third trimester of pregnancy and BMI trajectories. *Pediatric obesity*, *13*(9), 550-557. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12279>

Yengo, L., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Zheng, Z., Wood, A. R., Weedon, M. N., Frayling, T. M., Hirschhorn, J., Yang, J., Visscher, P. M., & the GIANT Consortium. (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics*, *27*(20), 3641-3649. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>

Yeung, E. H., Sundaram, R., Xie, Y., & Lawrence, D. A. (2018). Newborn adipokines and early childhood growth : Newborn adipokines and growth. *Pediatric Obesity*, *13*(8), 505-513. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12283>

Yu, Z. B., Han, S. P., Zhu, G. Z., Zhu, C., Wang, X. J., Cao, X. G., & Guo, X. R. (2011). Birth weight and subsequent risk of obesity : A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, *12*(7), 525-542. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00867.x>

Zaitlen, N., Kraft, P., Patterson, N., Pasaniuc, B., Bhatia, G., Pollack, S., & Price, A. L. (2013). Using Extended Genealogy to Estimate Components of Heritability for 23 Quantitative and Dichotomous Traits. *PLoS Genetics*, *9*(5), e1003520. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003520>

Zhang, D. L., Du, Q., Djemli, A., Julien, P., Fraser, W. D., & Luo, Z. C. (2018). Cord blood insulin,

IGF-I, IGF-II, leptin, adiponectin and ghrelin, and their associations with insulin sensitivity, β -cell function and adiposity in infancy. *Diabetic Medicine*, 35(10), 1412-1419. <https://doi.org/10.1111/dme.13671>

Zhang, Z., Dong, B., Chen, G., Song, Y., Li, S., Yang, Z., Dong, Y., Wang, Z., Ma, J., & Guo, Y. (2021). Ambient air pollution and obesity in school-aged children and adolescents : A multicenter study in China. *Science of The Total Environment*, 771, 144583. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144583>

Zhao, Y., Wang, P., Zhou, Y., Xia, B., Zhu, Q., Ge, W., Li, J., Shi, H., Xiao, X., & Zhang, Y. (2021). Prenatal fine particulate matter exposure, placental DNA methylation changes, and fetal growth. *Environment International*, 147, 106313. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106313>

Zheng, M., Bowe, S. J., Hesketh, K. D., Bolton, K., Laws, R., Kremer, P., Ong, K. K., Lioret, S., Denney-Wilson, E., & Campbell, K. J. (2019). Relative effects of postnatal rapid growth and maternal factors on early childhood growth trajectories. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. <https://doi.org/10.1111/ppe.12541>

Zhou, J., Zhang, F., Qin, X., Li, P., Teng, Y., Zhang, S., Tao, F., & Huang, K. (2022). Age at adiposity rebound and the relevance for obesity : A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 46(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01120-4>

Annexes

Annexe 1 : Revue bibliographique sur la relation entre âge/IMC au rebond et au pic d'adiposité et risque pour la santé ultérieure

Auteur, année	Population	Variables d'intérêts	Expositions	Variables d'ajustement	Principaux résultats
Hughes et al., 2014	546 enfants de la cohorte ALSPAC	IMC, indice de masse grasse	Âge au rebond d'adiposité	Âge, sexe de l'enfant, poids de naissance, âge gestationnel, parité, statut socioéconomique, statut tabagique de la mère pendant la grossesse, statut pubertaire	Le rebond d'adiposité précoce est fortement associé à un IMC et indice de masse grasse plus élevé à l'adolescence
Péneau et al., 2016	1465 adultes de la cohorte rétrospective CECA	Facteurs de risques cardio-métabolique et syndrome métabolique entre de 20 - 60 ans	Âge au rebond d'adiposité	Allaitement, âge gestationnel, silhouette du père et de la mère, poids de naissance, caractéristiques socio-économiques à l'âge adulte	L'âge au rebond d'adiposité a été associé au surpoids et l'obésité, au syndrome métabolique à l'âge adulte, au risque à long terme de surpoids et à la silhouette parentale
Perkiömäki et al., 2019	1524 Participants de la cohorte de Northern Finland Birth cohort 1966 (NFBC1966)	La variabilité de la fréquence cardiaque, la sensibilité du baroréflexe et les oscillations basse fréquence de la pression sanguine systolique à 46 ans en moyenne	Âge et IMC au pic et au rebond d'adiposité	Sexe, poids de naissance, âge gestationnel, statut socio-économique, âge, taille, poids, tabagisme après le 2ème mois de grossesse et parité pour les mères, poids, taille et rapport taille-hanche, les variables cardio-métaboliques ainsi que les variables de style de vie de l'adulte (tabagisme, temps passé assis, consommation d'alcool, échelle d'insomnie et activité physique	Un âge au rebond précoce, un IMC au pic et au rebond élevé sont associés à des niveaux plus élevés des marqueurs suggérant une modulation cardio-vasculaire vagale augmentée et réduite à l'âge adulte
Ohlsson et al, 2012	573 garçons de la cohorte rétrospective GOOD	Vitesse au pic de la taille, variables liées à la composition corporelle comme l'IMC, niveau de	Âge au rebond	IMC au rebond	Le rebond d'adiposité est associé négativement à l'IMC des jeunes adultes, à la masse adipeuse du corps entier, du tronc et périphérique et des niveaux de leptine sérique

		leptine sérique entre 18 et 20 ans			
Koyama et <i>al.</i> , 2014	271 enfants d'une cohorte de naissance Japonaise	IMC, la pression artérielle et les paramètres biochimiques (TC, LDL-C, HDL-C, TG et ApoB) à l'âge de 12 ans	Âge au rebond	-	Le rebond précoce est associé à un IMC élevé et un phénotype lipoprotéique représentatif de l'insulino-résistance à l'âge de 12 ans
Aris et <i>al.</i> , 2017	1020 enfants de la cohorte GUSTO	Marqueurs cardio-métaboliques à 48 mois (IMC, pli cutané, indice de masse grasse, pression artérielle systolique et diastolique) à 2 ans	Âge et IMC au pic et vitesse d'IMC avant le pic	Âge de la mère, niveau d'études de la mère, parité, IMC avant la grossesse, gain de poids gestationnel, durée de l'allaitement, sexe de l'enfant, âge gestationnel, poids pour l'âge gestationnel, ethnicité	L'âge au pic était positivement associé à l'IMC, tandis que l'IMC au pic était associé à la pression systolique et diastolique à 48 mois [0,10 unité (0,01, 0,22)]. Un âge et un IMC élevée au pic étaient associés à un risque accru de surpoids à 48 mois
Mo-suwan et <i>al.</i> , 2017	1061 enfants de la cohorte prospective PCTC	La résistance à l'insuline à 8,5 ans	Vitesse d'IMC : dans la première année de vie, de 1-3 ans, de 3-6 ans et 6-8,5 ans, âge au rebond d'adiposité (<3ans)	IMC et taille à la naissance, IMC maternel, statut économique familial et religion	La vitesse d'IMC pendant la petite enfance et le rebond d'adiposité précoce étaient associés à un risque élevé de résistance à l'insuline à 8,5 ans
E. Koivuaho et <i>al.</i> , 2019	1853 femmes de la cohorte NFBC1966 dont 280 atteints de SOPK (Syndrome de l'ovaire polykystique) et 1573 contrôles	SOPK à 46 ans	Âge au rebond et IMC	IMC maternel avant la grossesse, tabagisme maternel et âge gestationnel à la naissance, IMC et tour de taille à la ménopause et/ou à 31 et 46 ans, testostérone (T) et globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) sériques.	L'âge au rebond plus précoce était associé au diagnostic de SOPK et à un IMC élevé à l'âge adulte

Aris et <i>al.</i> , 2019	1691 enfants de la cohorte projet VIVA	Mesures cardio-métaboliques à l'adolescence (âge médian=12,9 ans)	Âge/IMC au pic et au rebond	Variables parentales (statut d'obésité, statut fumeur pendant la grossesse, niveau d'études, gain de poids gestationnel, le statut prénatal de tolérance au glucose et les troubles hypertensifs gestationnels), âge, ethnicité, poids de naissance, mass maigre, adiposité totale, poids pour l'âge gestationnel et allaitement	L'âge et l'IMC du pic étaient associés à une plus grande adiposité à l'adolescence, et un rebond d'adiposité plus précoce était fortement associé à une plus grande adiposité, résistance à l'insuline et score de risque métabolique, indépendamment du pic d'IMC. L'âge au rebond précoce était un facteur de risque important pour le risque cardio-métabolique, indépendamment du pic d'IMC
Fonseca et <i>al.</i> , 2021	3372 enfants de la cohorte Génération XXI	Traits cardio-métaboliques à 10 ans	Âge au rebond très précoce (<42 mois), précoce (42-59 mois), normal (60-83 mois) et tardif (84 mois)	Niveau d'études de la mère, l'IMC avant la grossesse, le tabagisme au dernier trimestre de grossesse, poids à la naissance et le pic	L'âge au rebond d'adiposité plus précoce était associé à des profils cardio-métaboliques plus mauvais à l'âge de 10 ans, notamment une adiposité totale et centrale, une pression artérielle, des taux d'insuline, de HOMA-IR, de TG et de CRP plus élevés, et des taux de cholestérol HDL plus faibles. Les enfants présentant un rebond très précoce étaient ceux qui présentaient le plus grand risque d'avoir un profil cardio-métabolique altéré
Lin et <i>al.</i> , 2022	2330 enfants d'une cohorte de naissance à Shanghai	Surpoids ou obésité chez les enfants en cours préparatoire de l'école primaire	Age au pic tardif (>9mois) et âge rebond précoce (< 60 mois)	Sexe, ethnicité, âge au moment du bilan de santé scolaire, poids de naissance, prématurité, mode d'accouchement, durée de l'allaitement, âge des parents à l'accouchement, niveau d'études	Les enfants ayant un pic tardif ou un rebond précoce présentaient un risque plus élevé de surpoids mais pas d'obésité ou d'obésité centrale en première année

				des parents, IMC avant grossesse, nombre de personnes dans le ménage, nombre de frères et sœurs, niveau de revenu du ménage perçu par les parents, habitudes alimentaires, le niveau actuel d'activité physique, les troubles du sommeil, manque de sommeil, temps passé devant un écran et habitudes de grignotage en fin de soirée	
Nedelec et <i>al.</i> , 2018	3205 adultes de la cohorte NFBC1966	L'état de santé métabolique défini par sélection de facteurs cardio-métabolique et d'inflammation à 31 ans	Age et IMC au pic et au rebond		Vis à vis de l'obésité, par rapport aux femmes métaboliquement saines, les femmes métaboliquement pas saines étaient plus jeunes de 5,5 mois au moment du rebond d'adiposité et présentaient un IMC plus élevé, tandis que les hommes métaboliquement malsains étaient plus âgés de 4 mois, sans différence d'IMC au moment de rebond.
Bhargava et <i>al.</i> , 2004	1492 adultes d'une cohorte indienne	Risque de diabète de type 2 à 29 ans en moyenne	Age au rebond	Âge, sexe, IMC de l'adulte et rapport taille/hanche	Les sujets présentant une intolérance au glucose ou un diabète avaient généralement un IMC faible jusqu'à l'âge de 2 ans, suivi d'un rebond d'adiposité plus précoce et d'une augmentation accélérée de l'IMC jusqu'à l'âge adulte.
Hof et <i>al.</i> , 2013	2822 enfants de la cohorte ABCD	La pression artérielle systolique et diastolique et les	IMC au pic d'adiposité	Age au pic, poids à la naissance, durée de la grossesse, âge au moment de l'examen de santé	Un pic d'IMC plus élevé et plus tardif se traduit par un IMC plus élevé, un pourcentage de graisse plus élevé et

		mesures de la composition corporelle (IMC, rapport taille-hauteur, pourcentage de graisse) à 5-6 ans			un rapport taille/hauteur plus élevé chez les garçons et les filles à l'âge de 5-6 ans.
Zhou et <i>al.</i> , 2022	Meta-analyse de 28 études incluant 106397 participants	Surpoids et obésité	Age au rebond précoce	-	L'âge au rebond était significativement plus précoce chez les filles que chez les garçons. L'âge précoce au rebond était associé à un risque significativement accru de surpoids/obésité de la période préscolaire à l'âge adulte.

Annexe 2 : Revue bibliographique des déterminants de l'âge/IMC au rebond et au pic d'adiposité

Auteur, année	Population	Variables d'intérêts	Expositions	Variables d'ajustement	Principaux résultats
Estévez-González et al., 2016	173 enfants allaités et 192 non allaités enfants d'une cohorte espagnole	Age au rebond d'adiposité, surpoids et obésité à 8 ans	Allaitement pendant les 6 premiers mois de vie	Âge de l'enfant, âge gestationnel, sexe et statut pondéral	L'allaitement pendant les premiers mois de vie n'est pas associé à l'âge au rebond d'adiposité
Ip et al., 2017	248 enfants de Caroline du Nord	IMC, percentile de poids pour l'âge	Rebond d'adiposité (très précoce, précoce et pas de rebond)	Âge, sexe (homme) statut marital, niveau d'études, régularité de la résidence, statut migratoire et IMC de la mère, sécurité alimentaire, apport énergétique, sédentarité	Le sexe féminin, un niveau d'études maternelle faible, l'IMC maternel élevé et un apport calorique élevé étaient des prédicteurs du rebond précoce.
Pour et al., 2017	2278 enfants nés à Stockholm de la cohorte BAMSE	Trajectoires d'IMC de 2 à 16 ans	Allaitement exclusif dans les 6 premiers mois de vie et statut migratoire de la mère	Age maternel, niveau d'études de la mère, l'IMC avant la grossesse, tabac pendant la grossesse, poids pour l'âge gestationnel	L'âge au rebond était plus précoce pour les trajectoires d'IMC plus élevé quel que soit le contexte migratoire. Les enfants non ou peu allaités de mères migrantes avaient un IMC plus faible alors que leurs homologues de mères non migrantes avaient un IMC plus élevé.
Aris et al., 2018	1354 enfants de la cohorte projet VIVA	Age au pic et au rebond d'adiposité	Intolérance au glucose et désordres l'intolérance au glucose et les troubles hypertensifs	Age de la mère, revenu médian du secteur d'habitation, niveau d'études des parents, parité, tabagisme de la mère, taille de la mère et du père, gain de poids gestationnel, obésité parentale, État de tolérance au glucose de la mère, troubles hypertensifs de la grossesse, caractéristiques de	Des prédicteurs prénataux et parentaux sont associés à l'âge au et au rebond : l'obésité et le statut socio-économique des parents, l'obésité et le statut socio-économique des parents, une prise de poids maternelle plus importante et le tabagisme pendant la grossesse, sexe et à l'origine ethnique

				l'enfant (sexe, origine ethnique, allaitement, âge gestationnel, z-score du poids pour l'âge gestationnel)	
Abby F. Fleisch et <i>al.</i> , 2019	1649 enfants de la cohorte projet VIVA, une cohorte prénatale de boston	Trajectoires d'IMC : l'IMC estimé à des intervalles de 6 mois jusqu'à l'âge de 10 ans, IMC et âge au pic et au rebond d'adiposité	Expositions à la pollution atmosphérique (PM _{2.5} , trafic, carbone noir...)	Origine, le niveau d'études, la parité et les habitudes tabagiques de la mère, le sexe et âge de l'enfant, poids à la naissance, âge gestationnel, revenu annuel médian des ménages du secteur de recensement résidentiel et le pourcentage de personnes vivant sous le seuil de pauvreté	Pas d'association entre l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique sur la trajectoire de l'IMC de la naissance à la mi- enfance dans une population exposée à des niveaux modestes de pollution atmosphérique.
Jungwon Min et <i>al.</i> , 2018	29254 enfants de 2 cohortes américaines	Trajectoires d'IMC en fonction du sexe et de l'ethnie	Variables liées aux statuts socio-économiques et aux pratiques parentales concernant l'heure régulière du coucher de l'enfant	Sexe de l'enfant, nombre de frères et sœurs et la structure familiale	Les disparités ethniques dans les trajectoires d'IMC chez les enfants et l'obésité sont apparentes à partir du rebond d'adiposité (autour de 5 ans) et sont partiellement expliquées par les statuts socio-économiques du ménage et les facteurs parentaux.
Justice et <i>al.</i> , 2019	Cohorte longitudinale de Santiago (SLS) N=577, 770, 545	Z-score d'IMC à 5, 10 et 16 ans	15 SNP	-	A 10 ans, 5 variants SEC16B, FTO, OLFM4, ADCY3 and FAIM2 associés au z-score d'IMC.
Lin et <i>al.</i> , 2021	Enfants nés à Shanghai (7292 pour le pic et 10995 pour le rebond)	Age au pic tardif (>12 mois) et âge au rebond (<48 mois)	Les facteurs avant la naissance et au début de la vie	-	Le sexe, la naissance prématurée, la durée de l'allaitement, l'âge maternel avancé ou le PAG, était associé au moment du pic et rebond d'adiposité

Jensen et <i>al.</i> , 2015	311 enfants danois de la cohorte SKOT	Age et IMC au pic, vitesse d'IMC au pré-pic	Durée d'allaitement et composition corporelle à 3 ans	Sexe, poids et taille de naissance	Une durée plus longue d'allaitement exclusif était associée à un pic plus précoce et à une vitesse de pré-pic plus faible.
Camier et <i>al.</i> , 2022	1225 enfants de la cohorte EDEN	Age/IMC au pic et au rebond d'adiposité	Les pratiques d'alimentation des nourrissons	Niveau d'études de la mère, tabagisme pendant la grossesse, gain de poids gestationnel, revenu mensuel, IMC maternel et paternel, sexe, prématurité, les groupes de tailles de naissance (PAG, AAG, GAG)	La durée plus longue de l'allaitement maternel chez les filles et l'âge plus avancé de l'introduction de l'alimentation complémentaire chez les garçons étaient liés à un âge au rebond plus tardif. Chez les garçons, une longue durée d'alimentation était liée à un IMC plus faible au pic.
Couto Alves et <i>al.</i> , 2019	7215 enfants de 5 cohortes européennes avec des données de croissance et génétiques	6 traits de croissance précoce : vitesse de la taille au pic, vitesse du poids au pic, l'âge à pic, l'IMC au pic, l'âge au rebond et l'IMC au rebond.	Déterminants génétiques de l'IMC	Sexe, composantes principales et dans certains cas l'âge gestationnel	Le score génétique de l'IMC chez l'enfant et l'adulte, avec des variants étaient associées à l'IMC chez l'adulte dès l'âge de 4 à 6 ans.

Annexe 3 : Détails des données manquantes des variables utilisées dans ce travail et de la méthode utilisée pour l'imputation multiple

Variabes	Type de variables	Modèle utilisé pour prédire les données manquantes ^a	Données manquantes ^b (%)
Age au pic d'adiposité	Continue	-	0
IMC au pic d'adiposité	Continue	-	0
Age au rebond d'adiposité	Continue	-	0
IMC au rebond d'adiposité	Continue	-	0
Centre	Binaire	-	0
Sexe	Binaire	-	0
Poids de naissance	Continue	Régression linéaire	0
Taille de naissance	Continue	Régression linéaire	2.9
Périmètre crânien à la naissance	Continue	Régression linéaire	2.9
Pli cutané à la naissance	Continue	Régression linéaire	5.8
Z-score customisés de poids de naissance ^b	Continue	Régression linéaire	2.3
Âge gestationnel clinique	Continue	Régression linéaire	0
Prématurité	Binaire	Régression logistique	0
Poids prédit à 5 ans par modélisation de Jenss-Bayley ^c	Continue	Régression linéaire	0
Taille prédite à 5 ans par modélisation de Jenss-Bayley ^c	Continue	Régression linéaire	0
Score de susceptibilité génétique à l'obésité de l'enfant	Continue	Régression linéaire	30.4
Âge de la mère à l'accouchement	Continue	Régression linéaire	0
Gain de poids gestationnel	Continue	Régression linéaire	1.9
Tabac pendant la grossesse	Binaire	Régression logistique	2.2
Niveau d'études maternel	Continue	Régression linéaire	0
Revenu maternel	Ordinale (3 catégories)	Régression multinomiale	0.6
IMC maternel	Continue	Régression linéaire	1.8
Parité	Binaire	Régression logistique	2.2
Diabète gestationnel	Binaire	Régression logistique	0.6

Score de susceptibilité génétique maternel	Continue	Régression linéaire	11.7
Niveau d'études paternel	Continue	Régression linéaire	0
IMC paternel	Continue	Régression linéaire	6.7
Score de susceptibilité génétique paternel	Continue	Régression linéaire	31.5
Leptine dans le sang du cordon	Continue	Régression linéaire	25.0
SNP rs9436303	Ordinale (3 catégories)	Régression multinomiale	29.7
Age gestationnel épigénétique brut (Bohlin), semaines	Continue	-	0
Age gestationnel épigénétique résiduel (Bohlin), semaines	Continue	-	0
Age gestationnel épigénétique brut (Knight), semaines	Continue	-	0
Age gestationnel épigénétique résiduel (Knight), semaines	Continue	-	0
NO ₂	Continue	-	
PM ₁₀	Continue	-	
PM ₂₅	Continue	-	
Indice de végétation	Continue	-	
Indice de défavorisation sociale	Ordinale (5 catégories)	-	
Densité de population	Continue	-	

^aMéthode de spécification entièrement conditionnelle.

^bPetit pour l'âge gestationnel (PAG), Approprié pour l'âge gestationnel (AAG) et Gros pour l'âge gestationnel (GAG) classés selon les références Gardosi (Gardosi et al., 1992).

^cLe poids et la taille prédits ont été calculés en utilisant des courbes précédemment modélisées à partir du modèle de Jemima-Bayley (Botton et al., 2014; Carles et al., 2016)

Annexe 4 : Procédure d'estimation du pic et rebond d'adiposité soumis aux partenaires du projet européen Longltools

LongITools

Dynamic longitudinal exposome trajectories in cardiovascular and metabolic non-communicable diseases

Work Program: Horizon 2020 – Better Health and Care, Economic Growth and Sustainable Health

Call: H2020-SC1-HBC-28-2019

Grant No: 874739

Start Date: 01.01.2020

Duration: 60 months

Standard Operating Procedure	
Title	Instructions and R script for generating rebound_ and peak_ variables
Version (No.; Date)	1; 01/06/2021
Responsible Partner [No]	INSERM [X]
Prepared by (Name, email)	Aminata Cissé, Anni Heiskala, Barbara Heude, Sylvain Sebert
Approved by (Name, email)	DD/MM/YY
Revisions (if any)	DD/MM/YY
Justification for revisions	

Dissemination Level of this Standard Operating Procedure (please indicate):		
PU	Public	
PP	Restricted to other programme participants (including the Commission Services)	
RE	Restricted to a group specified by the consortium (including the Commission Services)	
CO	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Services)	



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 874739.

Contents

1. Purpose	3
2. Scope	3
3. Contact person	3
4. Variables and criteria	3
Data cleaning.....	4
Database structure:	4
Growth modelling	4
Post modelling quality check.....	5
Estimation of age and BMI at adiposity rebound and peak:	5
5. Procedure.....	6
• R script for preparing the table from the long format harmonized dataset.....	6
• R script for generating the age and BMI at adiposity peak.....	6
• R script for generating the age and BMI at adiposity rebound.....	8
6. Reference documents.....	11
7. History of changes.....	11

1. Purpose

Being a child with obesity is one of the strongest predictors of obesity in adulthood (Cole et al., 2004). Obesity is generally defined by the body mass index (BMI), which is considered in adults as an indicator of body size. After birth, body mass index (BMI) increases to a peak during the first year of life (adiposity peak; AP) and declines to reach a nadir between age 4 and 6 years, then increases again (Rolland-Cachera et al., 1984; Aris et al., 2018). This BMI increase following the nadir is called the adiposity rebound (AR). An early age at AR (before 5 years in children of European descent) is associated with increased risk of pre-obesity and obesity and cardiometabolic diseases in adulthood (Péneau et al., 2017; Aris et al., 2019). To provide a track to prevent the development of obesity, it is necessary to follow children's BMI growth curve and better understand the determinants of the kinetics of the BMI curve over age (Figure 1).

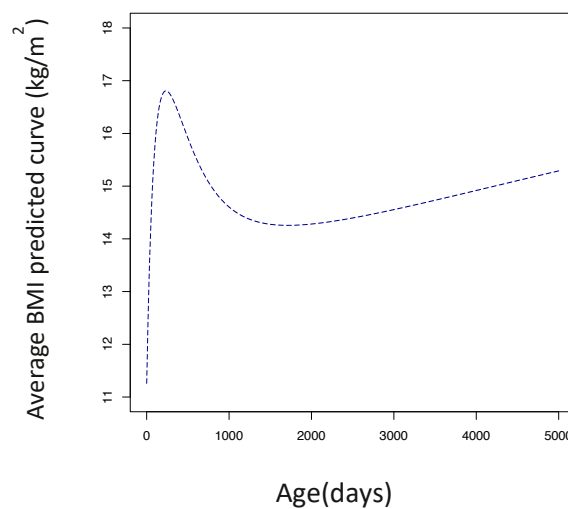


Figure 1: Average BMI evolution curve between birth and 13 years of the children of the EDEN cohort

2. Scope

This protocol describes the procedure to model BMI curves from 3 days to 13 years and to derive the age (in days) and the BMI (in kg/m²) at adiposity peak (AP) and rebound (AR). The procedure is done by applying cubic mixed-effect modelling over two separate age ranges.

3. Contact person

Barbara Heude: Barbara.heude@inserm.fr

4. Variables and criteria

The protocol includes two distinct BMI growth modelling on two periods covering the following age ranges:

- 1) Period 1 - Modelling of the adiposity peak: 3 days to 24 months.
- 2) Period 2 - Modelling of adiposity rebound: 18 months to 13 years.

- Exclusion criteria

Individuals with less than two (2) BMI measurements in one period will be excluded for the modelling of the relevant period.

Siblings can be included in the same model. However, twins or triplets may require more attention. More specific and adapted methods could be designed for these children on a case by case basis. Please, contact us if interested.

Data cleaning

This procedure is proposed for a curated database. If your growth dataset has not been cleaned yet, we recommend to use automatic procedures for repeated growth measurements as previously suggested by Carrie Daymont and colleagues (published in J Am Med Inform Assoc. 2017. DOI: 10.1093/jamia/ocx037. Github repository for code described in manuscript: <https://github.com/carriedaymont/growthcleanr>). Help can be provided also from the INSERM team for this required preliminary step.

The dataset after cleaning will include one time-point per repeated BMI and per child (long format). Please use all growth data in your cohort, even if very close in time. This will ensure that we get the best estimate of the average growth curve.

Missing data: In case of missing data for child sex, BMI, and age, the observation will be excluded before the modelling.

Database structure:

This modelling will use a dataset including the following variables

- id: a unique identifier for each individual within the dataset
- sex: coded 1 for males and 2 for females
- bmi: body mass index, calculated as weight/(height)², in kilograms per meter squared
- age: exact age at weight and height measurement used for BMI calculation, in days.

The Rcode permitting to generate this table from the harmonized data set in long format is provided in the **5. Procedure** section.

Please ensure that your data is sorted by individual ID and age.

Growth modelling

For both periods, we will use mixed-effects cubic models.

- Step 1: Sex stratification; the modelling is done separately for males and females
- Step 2: Log-transformation of BMI

The following equation describes the general model applied for the *i*th individual at the *t*th time point, whatever the period considered (Cissé et al., 2021).

$$\log(\text{BMI}_{it}) = \beta_0 + \sum_{j=1}^3 \beta_j \text{Age}_{it}^j + b_{0i} + \sum_{j=1}^3 b_{ji} \text{Age}_{it}^j + \varepsilon_{it}$$

Where:

- $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ are the parameters for the fixed effects,
- $b_{0i}, b_{1i}, b_{2i}, b_{3i}$ are the parameter estimates for the random effects on the polynomial coefficients, for each individual,
- ε_{it} are the error terms assumed to be normally distributed and independent.

Parameters will be assessed using the nlme R package. Codes are provided at the end of this document. The individual parameters obtained permit to provide one equation and therefore one log (BMI) curve for each individual. This equation is used to derive the BMI and age at peak and adiposity, as explained below.

Due to convergence issues, you may have to reduce the degree of polynomial fit in the random effects. Try first to remove the random effect on the cubic coefficient and eventually the square coefficient if convergence issues persist.

Post modelling quality check

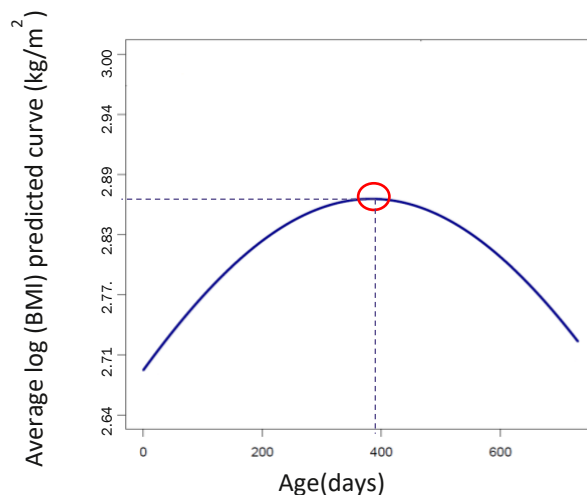
Indicators of model quality can be obtained with the nlme package as for example “qqnorm” function for assessing the normality of residuals and random effects in the linear mixed-effects, and “plot” function for obtaining the plot corresponding to the standardized residuals versus fitted values.

Estimation of age and BMI at adiposity rebound and peak:

For each participant, adiposity peak and rebound are derived after calculating the first and second derivatives of individual BMI functions.

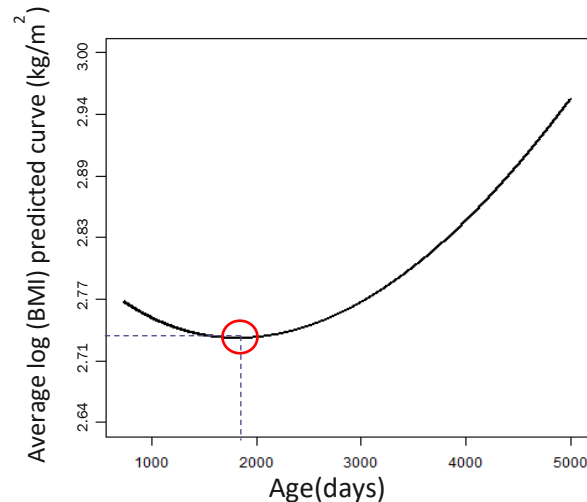
- Age and log (BMI) at adiposity peak assessed from:

$$\begin{cases} [\log (BMI_{it})]' = 0 \\ [\log (BMI_{it})]'' \leq 0 \end{cases}$$



- Age and log (BMI) at adiposity rebound assessed from:

$$\begin{cases} [\log (BMI_{it})]' = 0 \\ [\log (BMI_{it})]'' \geq 0 \end{cases}$$



Finally, individual BMI at peak and rebound estimates will be calculated from exponential back-transformation.

5. Procedure

- R script for preparing the table from the long format harmonized dataset

```
#### IMPORT OF THE LONG FORMAT HARMONIZED DATASET ####
setwd("C:...")

#### SELECTION OF THE NECESSARY VARIABLES
data <- subset (initial_data, initial_data$variable==c("sex", "height_", "weight_"))

#### TABLE TRANSPOSITION
bmi_data <- spread (data, key="variable", value="measure")
bmi_data_sex <- subset (bmi_data, select=c("id","sex"), !is.na(bmi_data$sex))
bmi_data <- merge (bmi_data[,c("id","age","weight_","height_")], bmi_data_sex, by="id")

#### BMI CALCULATION AT EACH AGE (with weight in kg and height in cm)
bmi_data$bmi <- bmi_data$weight_/(bmi_data$height_/100)^2

#### SELECTION OF THE FINAL VARIABLES OF INTEREST
bmi_data <- subset (bmi_data, select= c("id","sex","age","bmi"))

# ORDER
bmi_data <- bmi_data[order(bmi_data$id, bmi_data$age),]

# MISSING VALUES DELETION
bmi_data <- subset(bmi_data, !is.na(bmi_data$bmi))

# Log-transformation of BMI ####
bmi_data$log_bmi <- log(bmi_data$bmi)
```

- R script for generating the age and BMI at adiposity peak

```
#### LOAD PACKAGES ####
```

```

library(nlme)
library(lattice)

# Select data between 3 days and 2 years
bmi0_2y <- subset(bmi_data, bmi_data$age>3 & bmi_data$age<=730)

# Inclusion criteria: at least 3 measures/children
nb <- as.data.frame(table(bmi0_2y$id))
bmi0_2y <- merge(bmi0_2y, nb, by.x = "id", by.y="var1")
colnames(bmi0_2y)[colnames(bmi0_2y)=="Freq"] <- "peak_nb"
bmi0_2y <- subset(bmi0_2y, peak_nb>2)

#### DATA BY SEX ####
bmi0_2y_M <- subset(bmi0_2y, sex==1)
bmi0_2y_F <- subset(bmi0_2y, sex==2)

#### MODELLING TRAJECTORIES IN BOYS ####
# We need first to assess starting values for the mixed model. A simple linear regression must be
performed. Estimates from this model will be used (approximately) as a starting value.
lm(log_bmi ~ age + I(age ^2) + I(age ^3), data = bmi0_2y_M)

#### MIXED-EFFECTS CUBIC MODELS: WITH A RANDOM EFFECT FOR EACH TERM ####
nlme.fit_M <- nlme(log_bmi ~ Ai + Bi*age + Ci*age^2 + Di*age^3, fixed = Ai + Bi + Ci + Di ~ 1, random
=Ai + Bi + Ci + Di ~ 1|id, data = bmi0_2y_M, start = c(Ai=2.7, Bi=0, Ci=0, Di=0))

#### RECOVER INDIVIDUAL PARAMETERS ####
random_M <- random.effects(nlme.fit_M)
random_M$id <- as.data.frame(table(bmi0_2y_M$id))[,1]
random_M$A <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[1] + random_M$Ai
random_M$B <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[2] + random_M$Bi
random_M$C <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[3] + random_M$Ci
random_M$D <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[4] + random_M$Di
predAP_M <- random_M[,5:9]

#### INDIVIDUAL FIT ####
pdf(file="individual_fit.pdf",width=8, height=6)
par(mfrow=c(1,3))
plot(augPred(nlme.fit_M , primary = ~ age), col="DarkBlue", layout=c(4,3))
dev.off()

#### IMPORTANT: The "augPred" function only works if bmi_data_M has strictly the variables used in
the analysis.

#### MODEL QUALITY CHECK: RESIDUALS OF THE MODEL ####
qqnorm(nlme.fit_M )
plot(nlme.fit_M )
qqnorm(nlme.fit_M , ~ ranef(.), aspect = 1)

#### ESTIMATION OF AGE/BMI AT ADIPOSITY REBOUND ####
dt<-seq(3,730, 0.1)

#"dt" is the time variation (for derivative calculation it corresponds to "dt" and must be small
enough)
# So we create a set of age values from 3 (the minimum age that we selected for this modeling) to 730
days (the maximum age) with a step of 0.1 each time.
index <- as.numeric(names(table(predAP_M$id)))

for (i in index){
  prdBMIid<- predAP_M[predAP_M$id==i,]
  Ai<-(prdBMIid$A)
  Bi<-(prdBMIid$B)
  Ci<-(prdBMIid$C)
  Di<-(prdBMIid$D)
  bmi<-Ai + Bi*dt + Ci*dt^2 + Di*dt^3

  # First derivative of BMI function
  d_bmi <- Bi + Ci * (2 * dt) + Di * (3 * dt^2)

  # Second derivative of BMI function
  dd_bmi <- Ci * 2 + Di * (3 * (2 * dt))

  # Age at AP
  predAP_M$ap_age[predAP_M$id==i] <- median(dt[round(d_bmi,4)==(0) & dd_bmi<=0])

  # BMI at AP
  predAP_M$ap_bmi[predAP_M$id==i] <- median(bmi[round(d_bmi,4)==(0) & dd_bmi<=0])
}

#### EXPONENTIAL BACK-TRANSFORMATION OF BMI AT AP
predAP_M$ap_bmi <- exp(predAP_M$ap_bmi)

#### FINAL DATABASE ####
bmi_AP_M <- merge(bmi0_2y_M, predAP_M, by="id")

```

```

#### BMI PREDICTION AT EACH AGE ####
bmi_AP_M$bmi_predict <- bmi_AP_M$A + bmi_AP_M$B*bmi_AP_M$age + bmi_AP_M$C*bmi_AP_M$age^2 +
bmi_AP_M$D*bmi_AP_M$age^3

#### HISTOGRAM OF THE DISTRIBUTION OF AGE AT ADIPOSITY PEAK ####
pdf(file="hist AP_M.pdf")
hist(predAP_M$ap_age,proba=TRUE, xlab = "Age at AP (days)", ylab = "Frequency per age",
main="Histogramm of the distribution of age at AP for boys")
lines(density (predAP_M$ap_age,na.rm=TRUE), col="red", lwd=3)
dev.off()

#### SUMMARY of estimation ####
summary(predAP_M$ap_age)
sd(predAP_M$ap_age, na.rm=TRUE)

summary(predAP_M$ap_bmi)
sd(predAP_M$ap_bmi, na.rm = TRUE)

```

- R script for generating the age and BMI at adiposity rebound

```

# Select data after 18 months ####
bmi_af18m <- subset(bmi_data, bmi_data$age>548)

# Inclusion criteria: at least 3 measures/children ####
nb <- as.data.frame(table(bmi_af18m$id))
bmi_af18m <- merge (bmi_af18m, nb, by.x = "id", by.y="Var1")
colnames(bmi_af18m)[colnames(bmi_af18m)=="Freq"] <- "rebound_nb"
bmi_af18m <- subset(bmi_af18m, rebound_nb>2)

#### DATA BY SEX ####
bmi_af18m_M <- subset(bmi_af18m, sex==1)
bmi_af18m_F <- subset(bmi_af18m, sex==2)

#### MODELLING TRAJECTORIES IN BOYS ####
#We need first to assess starting values for the mixed model. A simple linear regression must be
performed. Estimates from this model will be used (approximately) as a starting value.
lm (log_bmi ~ age + I(age ^2) + I(age ^3), data=bmi_af18m_M)

#### MIXED-EFFECTS CUBIC MODELS: WITH A RANDOM EFFECT FOR EACH TERM ####
nlme.fit_M <- nlme(log_bmi~ Ei + Fi*age + Gi*age^2 + Hi*age^3, fixed = Ei + Fi + Gi + Hi ~ 1, random
=Ei + Fi + Gi+ Hi ~ 1|id, data = bmi_af18m_M, start = c(Ei=2.7, Fi=0, Gi=0, Hi=0))

#### RECOVER INDIVIDUAL PARAMETERS ####
random_M <- random.effects(nlme.fit_M)
random_M$id <- as.data.frame(table(bmi_af18m_M$id))[,1]
random_M$E <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[1] + random_M$Ei
random_M$F <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[2] + random_M$Fi
random_M$G <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[3] + random_M$Gi
random_M$H <- nlme.fit_M$coefficients$fixed[4] + random_M$Hi
predAR_M <- random_M[,5:9]

#### INDIVIDUAL FIT ####
pdf(file="individual_fit.pdf")
par(mfrow=c(1,3))
plot(augPred(nlme.fit_M , primary = ~ age), col="DarkBlue", layout=c(4,3))
dev.off()

#### IMPORTANT: The "augPred" function only works if dataset has strictly the variables used in the
analysis.

#### MODEL QUALITY CHECK: RESIDUALS OF THE MODEL ####
qqnorm(nlme.fit_M )
plot(nlme.fit_M )
qqnorm(nlme.fit_M , ~ ranef(.), aspect = 1)

#### ESTIMATION OF AGE/BMI AT ADIPOSITY rebound ####
dt<-seq(548,4000, 0.1)
##"dt" is the time variation (for derivative calculation it corresponds to "dt" and must be small
enough)
## So we create a set of age values from 548 (the minimum age that we selected for this modeling) to
4000 days (the maximum age) with a step of 0.1 each time.

```

```

index <- as.numeric(names(table(predAR_M$id)))
for (i in index){
  prdBMIid<- predAR_M[predAR_M$id==i,]
  Ei<-(prdBMIid$E)
  Fi<-(prdBMIid$F)
  Gi<-(prdBMIid$G)
  Hi<-(prdBMIid$H)
  bmi<-Ei + Fi*dt + Gi*dt^2 + Hi*dt^3

  # First derivative of BMI function
  d_bmi <- Fi + Gi * (2 * dt) + Hi * (3 * dt^2)

  # Second derivative of BMI function ###
  dd_bmi <- Gi * 2 + Hi * (3 * (2 * dt))

  # Age at AR
  predAR_M$ar_age[predAR_M$id==i] <- median(dt[round(d_bmi,4)==(0) & dd_bmi>=0])

  # BMI at AR
  predAR_M$ar_bmi[predAR_M$id==i] <- median(bmi[round(d_bmi,4)==(0) & dd_bmi>=0])
}

#### EXPONENTIAL BACK-TRANSFORMATION OF BMI AT AR
predAR_M$ar_bmi <- exp(predAR_M$ar_bmi)

#### FINAL DATABASE ####
bmi_AR_M <- merge (bmi_af18m_M, predAR_M, by="id")

#### BMI PREDICTION AT EACH AGE ####
bmi_AR_M$bmi_predict <- bmi_AR_M$E + bmi_AR_M$F*bmi_AR_M$age + bmi_AR_M$G*bmi_AR_M$age^2 +
bmi_AR_M$H* bmi_AR_M$age^3

#### HISTOGRAM OF THE DISTRIBUTION OF AGE AT ADIPOSITIVITY REBOUND ####
pdf(file="hist_AR_M.pdf")
hist(predAR_M$ar_age,proba=TRUE, xlab = "Age at AR (days)", ylab = "Frequency per age",
main="Histogramm of the distribution of age at AR for boys")
lines(density(predAR_M$ar_age, na.rm=TRUE), col="red", lwd=3)
dev.off()

#### SUMMARY OF ESTIMATION ####
summary(predAR_M$ar_age)
sd(predAR_M$ar_age, na.rm=TRUE)

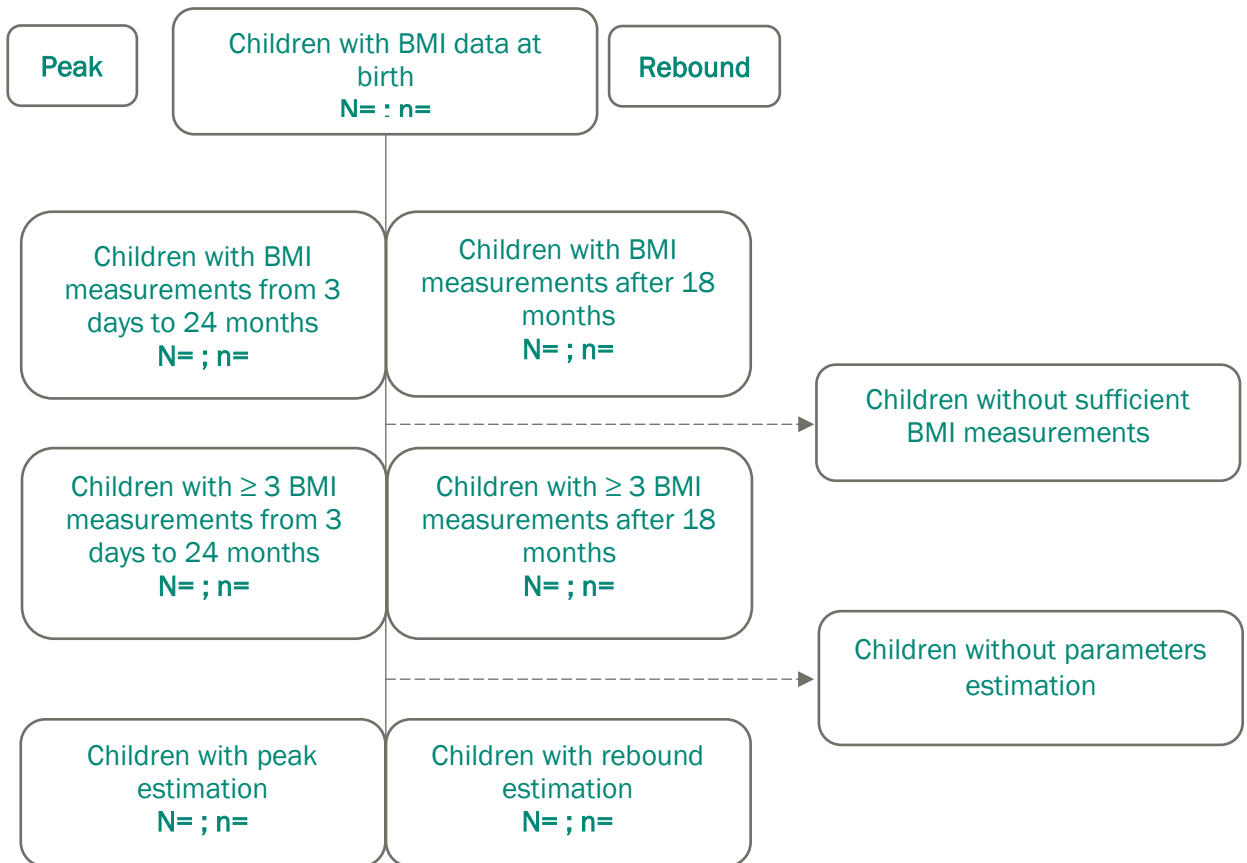
summary(predAR_M$ar_bmi)
sd(predAR_M$ar_bmi, na.rm = TRUE)

```

• R Summary table of the results

Estimation		N	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	sd	NA's
Peak	Number of measurements per child								-	-
	Boys	age_AP								
		BMI_AP								
	Girls	age_AP								
BMI_AP										
Rebound	Number of measurements per child									
	Boys	age_AR								
		BMI_AR								
	Girls	age_AR								
BMI_AR										

• Flow chart



*N= Number of measurements; n=number of children

6. Reference documents

Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li L-J, Kleinman KP, Coull BA, Gold DR, et al. Patterns of body mass index milestones in early life and cardiometabolic risk in early adolescence. *International Journal of Epidemiology*. 2019;0(0):11.

Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li L-J, Kleinman K, Coull BA, Gold DR, et al. Pre-Perinatal, and Parental Predictors of Body Mass Index Trajectory Milestones. *The Journal of Pediatrics*. 2018 Oct;201:69-77.e8.

Cissé AH, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, Forhan A, Ong KK, Charles MA, et al. Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes [Internet]*. 2021 May 13 [cited 2021 May 13]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41366-021-00847-w>

Cole T. Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatr*. 2004 Mar 12;4:6.

Péneau S, Giudici KV, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Hercberg S, et al. Growth Trajectories of Body Mass Index during Childhood: Associated Factors and Health Outcome at Adulthood. *The Journal of Pediatrics*. 2017 Jul 1;186:64-71.e1.

Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1984 Jan 1;39(1):129-35.

7. History of changes

Updated in October 2021

- Siblings can be introduced in the same model.
- Code have been updated to correct some errors.

Annexe 5 : Article publié « Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother–child cohort »



Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother–child cohort

Aminata Hallimat Cissé¹ · Sandrine Lioret¹ · Blandine de Lauzon-Guillain¹ · Anne Forhan¹ · Ken K. Ong² · Marie Aline Charles¹ · Barbara Heude¹

Received: 15 June 2020 / Revised: 21 April 2021 / Accepted: 27 April 2021 / Published online: 13 May 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2021. This article is published with open access

Abstract

Background Early adiposity rebound (AR) has been associated with increased risk of overweight or obesity in adulthood. However, little is known about early predictors of age at AR. We aimed to study the role of perinatal factors and genetic susceptibility to obesity in the kinetics of AR.

Methods Body mass index (BMI) curves were modelled by using mixed-effects cubic models, and age at AR was estimated for 1415 children of the EDEN mother–child cohort study. A combined obesity risk-allele score was calculated from genotypes for 27 variants identified by genome-wide association studies of adult BMI. Perinatal factors of interest were maternal age at delivery, parental education, parental BMI, gestational weight gain, maternal smoking during pregnancy, and newborn characteristics (sex, prematurity, and birth weight). We used a hierarchical level approach with multivariable linear regression model to investigate the association between these factors, obesity risk-allele score, and age at AR.

Results A higher genetic susceptibility to obesity score was associated with an earlier age at AR. At the most distal level of the hierarchical model, maternal and paternal educational levels were positively associated with age at AR. Children born to parents with higher BMI were more likely to exhibit earlier age at AR. In addition, higher gestational weight gain was related to earlier age at AR. For children born small for gestational age, the average age at AR was 88 [± 39] days lower than for children born appropriate for gestational age and 91 [± 56] days lower than for children born large for gestational age.

Conclusion The timing of AR seems to be an early childhood manifestation of the genetic susceptibility to adult obesity. We further identified low birth weight and gestational weight gain as novel predictors of early AR, highlighting the role of the intrauterine environment in the kinetics of adiposity.

Introduction

After birth, body mass index (BMI) increases to a peak during the first year of life and declines between age 4 and 6 years, then increases again. This BMI increase following the

minimum is called adiposity rebound (AR) [1–3]. This period has been characterized by cessation in the decline of fat mass index (defined as fat mass divided by height square) [4]. The timing of AR, independent of BMI itself, is considered a predictor of obesity in later childhood and adulthood [5–7]. More specifically, early AR is associated with increased risk of overweight or obesity and cardio-metabolic diseases in adulthood [8–10].

To provide a track to prevent the development of obesity, one must follow children's BMI growth curve and better understand the determinants of age at AR. Furthermore, the DoHAD theory [11] suggests that the intrauterine and early postnatal environment are crucial to the child's and adult's healthy development [12], along with the existence of a nutritional and/or metabolic programming of the development of obesity [13]. As an example, excessive and insufficient gestational weight

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00847-w>.

✉ Aminata Hallimat Cissé
aminata-hallimat.cisse@inserm.fr

¹ Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, F-75004, Paris, France

² MRC Epidemiology Unit and Department of Paediatrics, Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, UK

gain was associated with increased risks of adverse childhood outcomes for the offspring such as low and high birth weight [14] and obesity in later life [15, 16]. Similarly, several studies have shown being small or large for gestational age (LGA) associated with increased risk of overweight and obesity [17, 18]. Although the link between intrauterine and early postnatal environment factors and age at AR has not been thoroughly investigated in the literature, a set of early prenatal and postnatal determinants of age at AR have been identified. A longitudinal study interested in pre-, perinatal, and parental determinants of the kinetics of the BMI curve among 1681 children showed that girls had earlier age at AR than boys [19]. Parental educational level, especially low maternal level of education (<7 years), is an additional important risk factor for early AR [2]. In their retrospective study, Péneau et al. examined the determinants of age at AR and reported that a larger maternal silhouette was associated with early age at AR in both boys and girls, while the paternal silhouette was related with early age at AR in girls only [20]. However, further evidence is needed to confirm these findings with measured parental weight data instead of reported silhouettes.

Genome-wide associations studies have highlighted single-nucleotide polymorphisms (SNPs) implicated in increased risk of obesity [21, 22] and the use of genetic susceptibility scores has been established. In a meta-analysis of four European cohorts [23], Elks et al. showed that association with this genetic susceptibility score emerges progressively associated in childhood with a child's weight, height, and BMI. However, to our knowledge, only one study has investigated the role of this genetic susceptibility to obesity in the kinetics of BMI at the time of AR [24].

In this context, the purpose of this study was to investigate the role of parental education, perinatal factors, and genetic susceptibility to obesity in the kinetics of AR within the French EDEN mother-child cohort. We hypothesize that the association between age at AR and perinatal factors is independent of genetic susceptibility to obesity and that age at AR could be programmed by a set of factors involved as early as in pregnancy.

Material and methods

Study population

The EDEN mother-child study is a prospective French cohort that aims to assess prenatal and postnatal determinants of child growth, health, and development. This cohort included 2002 pregnant women (before 24 weeks of amenorrhea) recruited from 2003 to 2006 in two university

hospitals in Nancy and Poitiers. Exclusion criteria were <18 years of age, multiple pregnancies, known diabetes before pregnancy, illiteracy, and intention to give birth elsewhere than these two French hospitals or to move outside the region within the next 3 years. Details of the study protocol have been published elsewhere [25].

The study was approved by the relevant ethical research Committee of Kremlin-Bicêtre Hospital and by the Data Protection Authority. Both parents gave their written consent.

Data collection and variables generation

Data collection

Data were collected from medical and obstetrical records or by interviews, face-to-face or self-administered questionnaires and clinical examinations. Biological samples, anthropometric, and clinical parameters measurements were collected during clinical examinations at birth, 1, 3, and 5 years. In all children, weight and height from birth to early adolescence were obtained during these visits or from health records. Children had a mean of 10 weight and height measurements (interquartile range 6–14 and 5–13, respectively) from birth to 13 years. Maternal smoking status during pregnancy (yes/no); parental characteristics such as maternal age (years), maternal and paternal educational level and parental anthropometric measurements were collected during pregnancy. Newborn characteristics as well as sex, gestational age, and birth weight were taken at birth [26]. Preterm birth (yes/no) was defined as babies born before 37 weeks of gestation. Birth weight customized *z*-scores were calculated according to Gardosi references taking into account physiological fetal (sex and gestational age) and maternal factors (weight, height, parity, origin) [27]. Newborns were classified, according to this customized approach, into three classes: small for gestational age (SGA, $\leq 10^{\text{th}}$ percentile), appropriate for gestational age (AGA, $> 10^{\text{th}}$ percentile to $\leq 90^{\text{th}}$ percentile), and LGA ($> 90^{\text{th}}$ percentile).

Maternal and paternal education level was considered as the number of years of study. Parental weight and height were collected by interview at inclusion. Parental anthropometric measurements were collected at inclusion were used to calculate parental BMI by dividing the weight (kilograms) by the square of height (meters). Gestational weight gain (kilograms) was collected from obstetric records.

Genotyping and BMI obesity risk-allele score

DNA samples were extracted from cord-blood at birth. Genotyping for 27 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed by the Epidemiology Unit of the Medical

Research Council of Cambridge (iPLEX platform; Sequenom) [28]. Genotyping quality-control criteria (call rate, >95%; Hardy Weinberg balance, $p > 0.01$) were satisfactory for all variants. In the present study, we considered 27 of 32 SNPs associated with BMI in adults [21], of which also the 16 associated with childhood BMI in a meta-analysis of Elks et al. [23].

For each child, combined obesity risk-allele scores across the 27 SNP loci were calculated as the sum of risk alleles (0, 1, or 2 at each locus) associated with increased BMI. The score indicating genetic predisposition to obesity ranged from 11 to 32. Combined obesity risk-allele scores were available for 1322 children of the EDEN cohort and their mothers ($N = 1678$) and fathers ($N = 1241$) [29].

A weighted obesity risk-allele score was also computed by multiplying each risk-allele by the effect estimate on adult BMI as assessed in the genome-wide association study [21], for sensitivity analyses.

Estimation of AR

Age at AR is defined as the last minimum (nadir) BMI before the continuous increase in BMI over time [1].

We calculated BMI from weight and height measurements. We excluded children with fewer than three BMI measurements from age 18 months to 13 years. Included children had 10 BMI values on average (interquartile range 6–14) from age 18 months to 13 years. Individual growth curves were obtained by using mixed-effects cubic models separately for girls and boys. The methods for growth modeling of age at AR were inspired by the model of Sovio et al. [30]. To this previously described model, we added random effects for the quadratic and cubic terms for age with unstructured covariance matrix, which provided the best fit of individual predicted curves. The model was then fitted for log-transformed BMI, separately for boys and girls, as follows:

$$\log(\text{BMI}) = \beta_0 + \mu_0 + (\beta_1 + \mu_1)\text{Age} + (\beta_2 + \mu_2)\text{Age}^2 + (\beta_3 + \mu_3)\text{Age}^3 + \varepsilon$$

where BMI is expressed in kilograms per square meter and age in days; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3,$ and β_4 are the fixed-effects terms; $\mu_0, \mu_1, \mu_2,$ and μ_3 are the individual-level random effects; and ε is the residual.

For each participant, we estimated age at AR by the first and second derivatives of individual BMI functions. Results of this modeling process are illustrated for a random sample of ten participants in Supplementary Fig. S1.

Sample selection

Among the 1907 newborns included in the EDEN cohort, we excluded 326 children without BMI measurements after

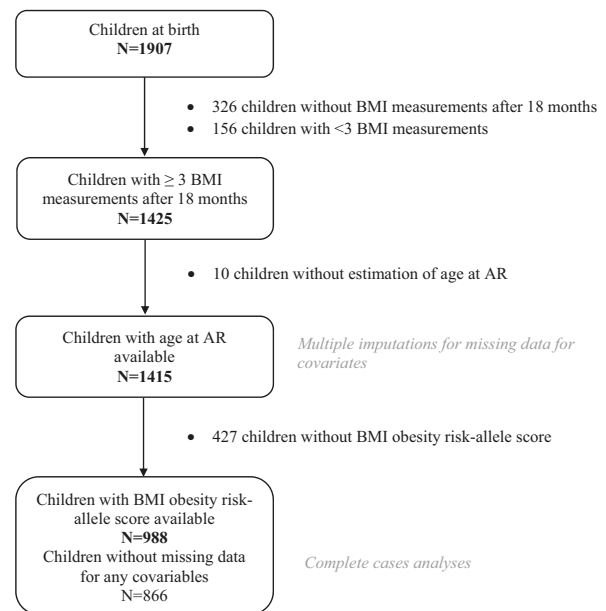


Fig. 1 Flow chart of the population included in the study.

18 months and a further 126 who had fewer than three BMI measurements between age 18 months and 13 years. We also excluded ten children for whom AR could not be assessed because their BMI curve did not display any AR (see Supplementary Fig. S2). Therefore, the final sample included 1415 children; 69.8% (988) had available obesity risk-allele scores (Fig. 1).

Statistical analysis

Main characteristics of study population were described with mean \pm SD or percentage (N) before any imputation. We tested differences between included and excluded populations with chi-square tests for categorical variables and Student t for continuous variables. We also described and compared covariates according to each quintile of age at AR by chi-square tests and ANOVA. The associations between perinatal factors, obesity risk-allele score, and age at AR were investigated by linear multiple regression models.

By using the predictors identified in the literature, we developed a hierarchical level approach to answer our research question (Supplementary Fig. S3), which assumes that proximal variables have more direct effect than distal variables: the relevance of a factor is determined in the model in which the variable was first entered, without considering its performance in other models. This approach allows us to prevent that intermediate variables affect the association between distal variables and the dependent variable.

Therefore, we tested four successive nested models. Model A included the most distal-level variables

corresponding to demographic and socioeconomic factors (maternal age at delivery, maternal and paternal educational level), along with recruitment center; model B further included factors related to obesity risk such as child's obesity risk-allele score and maternal and paternal BMI; model C included also variables corresponding to the intrauterine and prenatal environment (gestational weight gain and maternal smoking during pregnancy); model D corresponded to the most proximal level, with the inclusion of newborn characteristics (sex, prematurity, and birth weight z-score). Birth weight z-score was introduced with a squared term to test for a potential quadratic shape of the association.

To assign a value to missing data for covariates (Supplementary Table S1), we first performed multiple imputation analyses, assuming that data were missing at random. Using the fully conditional specification method, we generated 40 independent datasets. Then, we computed pooled effect estimates. Parental obesity risk-allele scores were used to impute children's scores when these were missing. With multiple imputation, the main analysis involved a sample of 1415 children.

We conducted a first sensitivity analysis running our multivariable models with data for the 866 children with complete cases. Most of the decline in sample size was due to the lack of obesity risk-allele score for many children. As a second sensitivity analysis, we tested the associations between weighted obesity risk-allele score, perinatal determinants, and age at AR in the fully adjusted model with multiple imputation. Finally, we conducted a sensitivity analysis excluding children born prematurely.

As complementary analyses, we first performed association analyses between perinatal factors, obesity risk-allele score, and risk of early AR, using logistic multiple regression models, estimating odds ratios and 95% confidence intervals (OR [95% CI]). We defined early AR as a rebound occurring before the first quintile of the distribution of age at AR. Then, we investigated each polymorphism used to establish the obesity risk-allele score and tested its individual association with age at AR. For this analysis, we assumed that the alleles of a given SNP have co-dominant effects, as is the case for the score computation. Therefore, we considered the SNPs (categorized as 0, 1, and 2) as continuous variables. The analysis of each SNP involved linear regression analysis of complete cases with β corresponding to the change in days for one additional mutated allele carried.

We considered nominal $p < 0.05$ as statistically significant. We used R v3.5.1 for modeling BMI trajectories and estimating age at AR and SAS v9.4 (SAS, Cary, NC, on an AIX 7.1 platform) for all other analyses.

Table 1 Characteristics of the included and excluded EDEN cohort in the study of adiposity rebound.

	Mean (SD) or % (N)		$p > t $ or χ^2
	Included N = 1415	Excluded N = 492	
Sex (boys)	52.7 (746)	52.1 (254)	0.79
Preterm birth	5.5 (78)	6.5 (32)	0.41
Birth weight (kg)	3.29 (0.5)	3.23 (0.5)	0.03
Birth weight z-score			0.04
SGA	13.3 (184)	13.2 (62)	
AGA	77.4 (1070)	81.3 (383)	
LGA	9.3 (128)	5.5 (26)	
Gestational weight gain (kg)	13.3 (4.7)	13.8 (5.2)	0.03
Maternal BMI (kg/m ²)	23.1 (4.4)	23.6 (5.1)	0.08
Paternal BMI (kg/m ²)	25.1 (3.6)	24.7 (3.7)	0.03
Never smoking during pregnancy	78.6 (1088)	59.4 (275)	4.0×10^{-16}
Maternal age at delivery (years)	29.9 (4.7)	28.2 (5.2)	3.0×10^{-10}
Maternal educational level (years)	14.0 (2.6)	12.5 (2.5)	4.5×10^{-30}
Paternal educational level (years)	13.3 (2.6)	12.2 (2.4)	3.7×10^{-18}
Obesity risk-allele score	21.6 (3.2)	21.3 (3.4)	0.15
Age at adiposity rebound (years)			0.08 ^a
Boys	5.5 (1.3)	–	–
Girls	5.4 (1.4)	–	–

BMI body mass index.

^a p value of mean age at adiposity rebound comparing boys and girls.

Results

Population characteristics

Compared to mothers of excluded children, those of included children ($n = 1415$) had on average a higher number of years of study and were older at delivery ($p = 3.0 \times 10^{-10}$) (Table 1). Included infants were born at higher gestational age ($p = 0.03$) and had higher birth weight ($p = 0.03$) than excluded children but were similar in sex ($p = 0.79$) and maternal pregestational BMI ($p = 0.08$).

Among the 1415 children included, the mean (\pm SD) age of AR was estimated at 5.5 (\pm 1.3) and 5.4 (\pm 1.4) years for boys and girls, respectively ($p = 0.08$). The first quintile of the distribution of age at AR was estimated at 4.4 years.

The description of predictors according to the quintiles of age at AR is provided in Supplementary Table S2. Except for prematurity, gestational weight gain, maternal age at delivery, and obesity risk-allele score, all considered factors were significantly differed by quintile of age at AR.

Determinants associated with the timing of AR

Multivariable associations with age at AR are displayed in Table 2. Model A showed that high maternal and paternal educational level were associated with later AR (β [\pm SE] = 15.7 [\pm 6.2] and 14.4 [\pm 6.0] days per year of study, $p = 0.01$ and 0.02, respectively), with no association with the other

Table 2 Multivariable linear regression of factors associated with age at adiposity rebound ($N = 1415^a$).

Characteristics	Model A		Model B		Model C		Model D	
	β (SE)	<i>p</i> value	β (SE)	<i>p</i> value	β (SE)	<i>p</i> value	β (SE)	<i>p</i> value
Level 1 ^b								
Center (ref = Poitiers)	-0.8 (26.6)	0.98	-14.1 (26.2)	0.59	-22.3 (26.2)	0.40	-14.9 (26.3)	0.57
Maternal age at delivery (years)	2.8 (2.9)	0.33	5.1 (2.8)	0.070	3.7 (2.9)	0.19	3.9 (2.8)	0.17
Maternal educational level (years)	15.7 (6.2)	0.011	13.4 (6.1)	0.027	11.3 (6.1)	0.064	10.0 (6.1)	0.10
Paternal educational level (years)	14.4 (6.0)	0.017	8.5 (6.0)	0.16	7.4 (6.0)	0.22	7.0 (6.0)	0.24
Level 2								
Obesity risk-allele score			-9.2 (4.6)	0.045	-9.1 (4.6)	0.045	-9.0 (4.5)	0.047
Maternal BMI (kg/m ²)			-15.9 (3.1)	1.9×10^{-7}	-18.2 (3.1)	6.3×10^{-9}	-18.0 (3.1)	8.9×10^{-9}
Paternal BMI (kg/m ²)			-15.6 (3.9)	5.6×10^{-5}	-15.3 (3.9)	6.9×10^{-5}	-15.3 (3.8)	6.7×10^{-5}
Level 3								
Gestational weight gain (kg)					-7.5 (2.9)	0.009	-8.6 (3.0)	0.004
Smoking during pregnancy (ref = no)					-72.1 (32.6)	0.027	-62.3 (32.7)	0.057
Level 4								
Preterm birth (yes vs no)							39.4 (57.7)	0.50
Birth weight z-score							24.1 (12.4)	0.053
Birth weight z-score [2]							-14.4 (7.3)	0.047
Sex (girls vs boys)							-47.2 (25.8)	0.067

^aMissing data for covariates were imputed with the fully conditional specification method.

^bRelevance of a variable during the hierarchical regression analyses was determined with the corresponding model in which the variable of interest is first entered, regardless of its performance in the subsequent model(s).

socio-demographic factors considered in this model. Furthermore, all variables related to parental obesity (Model B) and prenatal and intrauterine factors (Model C) were significantly associated with age at AR: age at AR decreased with mean obesity risk-allele score ($-9.2 [\pm 4.6]$ days per allele, $p = 0.05$), maternal and paternal BMI ($-15.8 [\pm 3.1]$ days per kg/m², $p = 1.9 \times 10^{-7}$, and $-15.6 [\pm 3.9]$ days per kg/m², $p = 5.6 \times 10^{-5}$), gestational weight gain ($-7.5 [\pm 2.9]$ days per kg, $p = 0.001$) and smoking during pregnancy ($-72.1 [\pm 32.6]$ days, $p = 0.03$). Finally, birth weight z-score was the only child characteristic at birth associated with age at AR with a significant quadratic effect ($p = 0.05$).

To illustrate this last result, the mean age of AR and their confidence interval by category of birth weight z-score are presented in Fig. 2. On average, children born SGA had an age at AR 88 [± 39] days lower than children born AGA, and 91 [± 56] days earlier than children born LGA.

Sensitivity and complementary analyses

In the sensitivity analysis, results were on the whole consistent with analyses limited to children with no missing data (complete-case analysis) (Supplementary Table S3). However, the associations observed between maternal educational level (Model A), smoking during

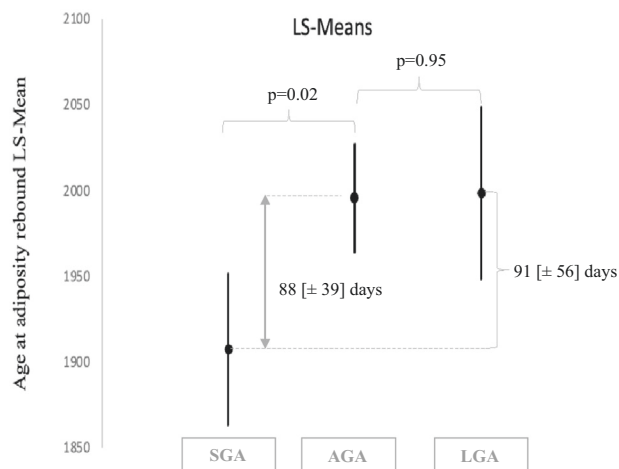


Fig. 2 Adjusted means [SE] of age at adiposity rebound according to birth weight z-score categories ($N = 1415^a$, model D^b). ^aMissing data for covariates were imputed with the fully conditional specification method. ^bAdjusted for center, maternal age at delivery, maternal and paternal educational level, maternal and paternal BMI, gestational weight gain, smoking during pregnancy, prematurity, birth weight z-score and sex.

pregnancy (Model C) and age at AR were no longer significant. We also observed that the strength of association was higher with obesity risk-allele score and birth weight z-score, but lower with parental BMI. Results with the

weighted obesity risk-allele score were consistent with, albeit slightly weaker, than those with the unweighted obesity risk-allele score (Supplementary Table S4). When preterm children were removed from the analyses, the association between birth weight *z*-score and age at AR became stronger and the risk of early AR for SGA was greater (2.23 [1.52–3.28]) (Supplementary Table S5).

The results of logistic regression analyses testing the association between obesity risk-allele score, perinatal factors, and odds of early AR, are summarized in Supplementary Fig. 4. Higher maternal educational level was associated with reduced odds of early AR. Odds of early AR were increased with each additional obesity risk-allele, higher maternal and paternal BMI, and higher gestational weight gain. Risk of early AR was higher for children born SGA than AGA children. We found no association between LGA children and risk of early AR. Risk of early AR was higher for girls than boys.

In analyses considering each polymorphism separately (Supplementary Fig. S5), we found no significant association. The associations between rs10913469 at the locus harboring SEC16B, rs713586 at the locus harboring RBJ/POMC and age at AR were at the limit of significance.

Discussion

We found that genetic susceptibility to obesity was negatively associated with age at AR in the EDEN mother–child study. Additionally, we confirmed that some previously described perinatal factors, such as parental BMI, were associated with age at AR [2, 20] but also further identified novel predictors such as birth weight and mother’s gestational weight gain. Probability of early AR was increased with high gestational weight gain and low birth weight.

This is the first study to simultaneously analyze the association between perinatal factors, genetic predisposition to obesity and age at AR, taking the assumed hierarchical structure between the potential predictors into account. At the most distal level, maternal and paternal education were negatively associated with risk of early AR, in accordance with previous studies [2]. This association was attenuated with the inclusion of the more proximal groups of variables. A longitudinal study of 889 representative children in the United Kingdom showed no association between parental educational level or socioeconomic factors and time of AR [31]. This result was obtained after adjustment for parental BMI, which make our two studies concordant. Future studies could use proper mediation analyses to quantify the mediating contribution of each of these factors and help prioritize effective interventions to reduce social inequalities in obesity.

The genetic susceptibility to obesity was associated with an increased probability of early AR. The role of genetic factors in AR timing was investigated recently in a genome-wide association study including up to 7215 children in five European cohorts. In this study, Couto Alves et al. identified an association between two SNPs and age at AR. Although the rs1421085 (at the locus harboring *FTO*) was not associated with age at AR, we noted a statistically significant association for rs10913469 (at the locus harboring SEC16B) and an association at the limit of significance for rs713586 (at the locus harboring RBJ/POMC) but with reduced statistical power. In accordance with our results, the authors reported a negative association between an obesity risk-allele score, based on 97 SNPs, and child age at AR, but did not model the effects of other life factors [24]. Altogether, these results illustrate that the observed association between a score of genetic susceptibility to obesity and timing of AR is the result of a cumulative effect of individual SNPs. The authors also highlighted the relevance of using cumulative scores to address the genetic predisposition to early AR.

Consistent with previous research, we found that high parental BMI predicted early AR in children. A longitudinal study of 248 families enrolled in North Carolina concluded high maternal BMI as the robust predictor of early AR [2]. Another longitudinal study of a New Zealand cohort found that mothers and fathers of children with early BMI rebound had significantly heavier as compared with late rebounders [32]. Two other investigations also demonstrated that children with early AR had at least one parent with obesity [31, 33]. All these analyses recognized maternal BMI as a proxy variable reflecting the child’s susceptibility to obesity. However, we found the association between parental BMI and age at AR was independent of the obesity risk-allele score, which suggests that parental BMI might have an effect independent of genetic predisposition to obesity. Indeed, parental BMI also reflects an obesogenic environment (familial environment, food choices, eating patterns, and physical activity) that may affect the kinetics of adiposity during childhood [34, 35]. Moreover, we observed that the association of mother’s prepregnancy BMI seemed to be slightly higher, even if not significantly (results not shown), than that of paternal BMI, which also suggests a role for nutritional environment during prenatal life.

Our results regarding gestational weight gain support this latter hypothesis. To our knowledge, only one study has considered gestational weight gain as a potential predictor of age at AR, but no significant association was shown [36]. However, previous reports focused on the link between gestational weight gain and childhood overweight at various ages. In the current EDEN cohort, a positive association was found between gestational weight gain and child’s BMI at age 5–6 years [37]. Likewise, a meta-analysis of 37

cohort studies from Europe, North America, and Australia showed that high gestational weight gain was related with increased risk of overweight/obesity in childhood, with stronger associations effects observed at later ages [15]. Our results suggest that the age of AR could in part mediate the association between gestational weight gain and overweight/obesity in late childhood and adolescence described in this meta-analysis, but further research would be necessary to confirm this assumption.

We found a negative association between maternal smoking status during pregnancy and the timing of AR but not risk of early AR. A longitudinal analysis, based on mothers from the longitudinal Growth and Obesity Chilean Cohort Study, also showed no link between smoking status during pregnancy and risk of early AR [38]. In previous analyses of the EDEN cohort, Carles et al. applied a joint Bayesian model to explore the association between maternal smoking status during pregnancy and growth [39]: children from mothers who smoked throughout pregnancy were born smaller but had higher BMI in their first months of life until age 5 as compared with children born to non-smokers. In the Generation R study, maternal smoking during pregnancy was associated with increased BMI at age 4 years for children with normal birth weight and SGA at birth [40]. Conversely, in the ALSPAC cohort, smoking during pregnancy was not associated to child weight status at age 5 years [41]. Thus, the association between maternal smoking during pregnancy and rapid postnatal growth might be due to its impact on fetal development but also to confounding by socioeconomic factors. Further studies are needed to confirm or not any effect of smoking during pregnancy on age at AR.

For the first time, we identified birth weight for gestational age as a predictor of age at AR. Some previous studies did include birth weight in their multiple models but did not find any significant association with age at AR. For the “Children in Focus” group from the ALSPAC cohort, no difference in birth weight was observed between the groups of very early, early, and later AR [42]. In contrast, our results indicate that children born SGA were at increased risk of early AR, whereas children born LGA were not. A cross-sectional study in Lausanne showed an association between low birth weight and anthropometric obesity markers in adulthood [43]. Similarly, the review article of Hong and Chung highlighted the association between SGA children and greater adiposity and obesity in later life [17]. However, Kapral et al. found this association only in preterm children [18]. These findings highlight that SGA newborns tend to rapidly “catch up”, and that this “catch-up” is characterized by an increase in fat mass greater than lean mass [44]. Furthermore, several systematic reviews have shown a strong association between rapid infancy weight gain and greater risk of obesity, overweight or increased adiposity in later life

[45, 46]. The catch-up phenomenon would be due to different mechanisms of adaptation of a newborn exposed to undernutrition in utero, which could have remote impact on age at AR [47]. The respective role of intrauterine growth restriction vs postnatal growth acceleration in this association still needs to be disentangled.

Even if some of our results need confirmation and replication, they highlight a number of prenatal factors, including smoking during pregnancy, maternal prepregnancy BMI, gestational weight gain and birth weight for gestational age, possibly involved in the timing of AR. These findings strongly suggest that some intrauterine programming may also be at work in the etiology of this specific adiposity phenotype. Among the possible mechanisms, altered fetal nutrition could lead to persistent changes in the structure and function of adipose tissue, regulation of appetite and energy metabolism, which could affect the kinetics of adiposity and its rebound [15]. Epigenetic mechanisms could also be involved, but further studies are needed to better understand these [48].

The main strength of this study is that anthropometric data were assessed repetitively and prospectively from birth to age 13, which allowed us to estimate age at AR for a large number of children. As is often the case in cohort studies, the presence of selection bias at inclusion and missing data of covariates but also attrition bias limits the generalization of the results. However, multiple imputations and growth modeling of individual growth curves helped reduce the risk of these biases. Another limitation is that we could not consider ethnicity in our analyses, because the information was not collected in the EDEN cohort. Nonetheless, for 85% of children in the EDEN cohort, both parents were born in France and came from French regions where most of the population has a Caucasian origin. Moreover, the construction of the genetic score relies on the assumption of a co-dominant effect of each allele of a given SNP, which is not always true and could induce measurement errors. Our results, relying on observational data, need to be replicated in other studies with larger samples and with distinct designs to provide additional arguments for a causal interpretation of the observed associations. Further studies are needed to examine postnatal factors involved in the kinetics of BMI growth curve, to better characterize children at risk of early rebound. Indeed, the detection of early age at AR might be a useful tool for tailored and personalized child’s growth monitoring aiming at preventing overweight/obesity and chronic disease in later life.

Conclusion

We confirmed that genetic susceptibility to adult obesity plays a predictive role in the timing of age at AR. Timing of

AR in early childhood may contribute to the path from genetic susceptibility to obesity onset. Independent of this genetic background, we identified several prenatal predictors, including two novel factors, gestational weight gain and birth weight. These results strongly support that intrauterine programming may also be at work in the etiology of this specific adiposity phenotype.

Acknowledgements The authors thank the EDEN mother–child cohort study group, whose members are I. Annesi-Maesano, J.Y. Bernard, M.A. Charles, P. Dargent-Molina, B. de Lauzon-Guillain, P. Ducimetière, M. de Agostini, B. Foliguet, A. Forhan, X. Fritel, A. Germa, V. Goua, R. Hankard, B. Heude, M. Kaminski, B. Larroquey, N. Lelong, J. Lepeule, G. Magnin, L. Marchand, C. Nabet, F. Pierre, R. Slama, M.J. Saurel-Cubizolles, M. Schweitzer, and O. Thiebaugeorges.

Author contributions AHC and BH designed the research, wrote the manuscript, and analyzed the data. BH, KKO, MAC, AF, and BLG were responsible for data collection and genotyping in EDEN. All authors reviewed drafts, provided critical feedback, approved the final manuscript, and were responsible for the final content of the paper. BH had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding The EDEN study was supported by Foundation for medical research (FRM), National Agency for Research (ANR), National Institute for Research in Public Health (IRESP: TGIR cohorte santé 2008 program), French Ministry of Health (DGS), French Ministry of Research, INSERM Bone and Joint Diseases National Research (PRO-A), and Human Nutrition National Research Programs, Paris-Sud University, Nestlé, French National Institute for Population Health Surveillance (InVS), French National Institute for Health Education (INPES), the European Union FP7 programs (FP7/2007–2013, HELIX, ESCAPE, ENRIECO, Medall projects), Diabetes National Research Program (through a collaboration with the French Association of Diabetic Patients [AFD]), French Agency for Environmental Health Safety (now ANSES), Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale a complementary health insurance (MGEN), French national agency for food security, French-speaking association for the study of diabetes and metabolism (ALFEDIAM). KKO is supported by the Medical Research Council (Unit program: MC_UU_12015/2). This research benefited from the assistance of the funding partners of the IReSP within the framework of the 2016 General call for projects–Prevention topic (HEUDE-AAP16-PREV-24).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

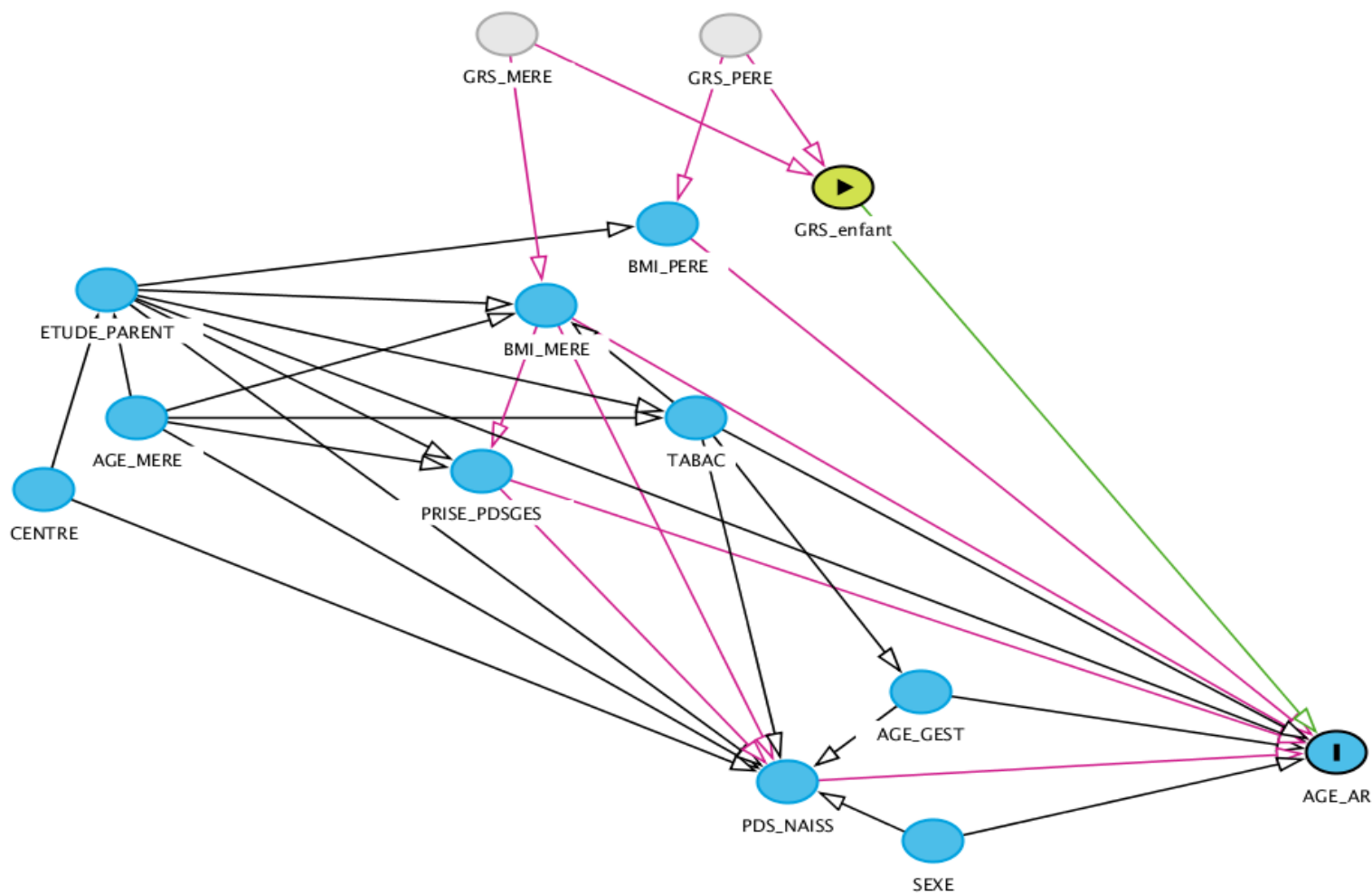
Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended

use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984;39:129–35.
2. Ip EH, Marshall SA, Saldana S, Skelton JA, Suerken CK, Arcury TA, et al. Determinants of adiposity rebound timing in children. *J Pediatr*. 2017;184:151–6.e2.
3. Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2014;133:e114–9.
4. Campbell MW-C, Williams J, Carlin JB, Wake M. Is the adiposity rebound a rebound in adiposity? *Int J Pediatr Obes*. 2011;6:e207–15.
5. Cole T. Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatr*. 2004;4:6.
6. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics*. 1998;101:E5.
7. Rolland-Cachera MF, Cole TJ. Does the age at adiposity rebound reflect a critical period? *Pediatr Obes*. 2019;14:e12467.
8. Péneau S, Giudici KV, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Herberg S, et al. Growth trajectories of body mass index during childhood: associated factors and health outcome at adulthood. *J Pediatr*. 2017;186:64–71.e1.
9. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li L-J, Kleinman KP, Coull BA, Gold DR, et al. Patterns of body mass index milestones in early life and cardiometabolic risk in early adolescence. *Int J Epidemiol*. 2019;0:11.
10. González L, Corvalán C, Pereira A, Kain J, Garmendia ML, Uauy R. Early adiposity rebound is associated with metabolic risk in 7-year-old children. *Int J Obes*. 2014;38:1299–304.
11. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261:412–7.
12. Tomar AS, Tallapragada DSP, Nongmaithem SS, Shrestha S, Yajnik CS, Chandak GR. Intrauterine programming of diabetes and adiposity. *Curr Obes Rep*. 2015;4:418–28.
13. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60:506–19.
14. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317:2207.
15. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16:e1002744.
16. Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood health consequences of maternal obesity during pregnancy: a narrative review. *Ann Nutr Metab*. 2016;69:171–80.
17. Hong YH, Chung S. Small for gestational age and obesity related comorbidities. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23:4–8.
18. Kapral N, Miller SE, Scharf RJ, Gurka MJ, DeBoer MD. Associations between birthweight and overweight and obesity in school-age children: birthweight and childhood obesity risk. *Pediatr Obes*. 2018;13:333–41.

19. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li L-J, Kleinman K, Coull BA, Gold DR, et al. Pre-, perinatal, and parental predictors of body mass index trajectory milestones. *J Pediatr*. 2018;201:69–77.e8.
20. Péneau S, González-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, et al. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes*. 2016;40:1150–6.
21. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42:937–48.
22. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518:197–206.
23. Elks CE, Heude B, de Zegher F, Barton SJ, Clément K, Inskip HM, et al. Associations between genetic obesity susceptibility and early postnatal fat and lean mass: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2014;168:1122.
24. Couto Alves A, De Silva NMG, Karhunen V, Sovio U, Das S, Taal HR, et al. GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Sci Adv*. 2019;5:eaaw3095.
25. Heude B, Forhan A, Slama R, Douhaud L, Bedel S, Saurel-Cubizolles M-J, et al. Cohort profile: the EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *Int J Epidemiol*. 2016;45:353–63.
26. Regnault N, Botton J, Forhan A, Hankard R, Thiebaugeorges O, Hillier TA, et al. Determinants of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:594–602.
27. Ego A, Prunet C, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. II—Comparaison à des courbes existantes et apport de l’ajustement. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2016;45:165–76.
28. Li S, Zhao JH, Luan J, Luben RN, Rodwell SA, Khaw K-T, et al. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:184–90.
29. de Lauzon-Guillain B, Clifton EA, Day FR, Clément K, Brage S, Forouhi NG, et al. Mediation and modification of genetic susceptibility to obesity by eating behaviors. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:996–1004.
30. Sovio U, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, Lawrence R, Briollais L, Palmer CNA, et al. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *PLoS Genet*. 2011;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001307>.
31. Dorosty AR, Emmett PM, Cowin SD, Reilly JJ. Factors associated with early adiposity rebound. ALSPAC Study Team. *Pediatrics*. 2000;105:1115–18.
32. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity*. 2009;17:335–41.
33. Magee CA, Caputi P, Iverson DC. Identification of distinct body mass index trajectories in Australian children. *Pediatr Obes*. 2013;8:189–98.
34. Reilly JJ. Physical activity, sedentary behaviour and energy balance in the preschool child: opportunities for early obesity prevention: symposium on ‘behavioural nutrition and energy balance in the young’. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:317–25.
35. Vilchis-Gil J, Galván-Portillo M, Klünder-Klünder M, Cruz M, Flores-Huerta S. Food habits, physical activities and sedentary lifestyles of eutrophic and obese school children: a case-control study. *BMC Public Health*. 2015;15:124.
36. Linares J, Corvalán C, Galleguillos B, Kain J, González L, Uauy R, et al. The effects of pre-pregnancy BMI and maternal factors on the timing of adiposity rebound in offspring. *Obesity*. 2016;24:1313–19.
37. Jacota M, Forhan A, Saldanha-Gomes C, Charles MA, Heude B, for the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Maternal weight prior and during pregnancy and offspring’s BMI and adiposity at 5–6 years in the EDEN mother-child cohort: Maternal weight history and children’s adiposity. *Pediatr Obes*. 2017;12:320–9.
38. Linares J, Corvalán C, Galleguillos B, Kain J, González L, Uauy R, et al. The effects of pre-pregnancy BMI and maternal factors on the timing of adiposity rebound in offspring: maternal factors and adiposity rebound. *Obesity*. 2016;24:1313–9.
39. Carles S, Charles M-A, Heude B, Ahmed I, Botton J, the EDEN Mother-Child Study Group. Joint Bayesian weight and height postnatal growth model to study the effects of maternal smoking during pregnancy. *Stat Med*. 2017;36:3990–4006.
40. Durmuş B, Ay L, Duijts L, Moll HA, Hokken-Koelega ACS, Raat H, et al. Infant diet and subcutaneous fat mass in early childhood: the Generation R Study. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:253–60.
41. Ong KKL, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res*. 2002;52:863–7.
42. Hughes AR, Sherriff A, Ness AR, Reilly JJ. Timing of adiposity rebound and adiposity in adolescence. *Pediatrics*. 2014;134:e1354–61.
43. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:73.
44. Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc*. 2007;66:423–34.
45. Ong K, Loos R. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95:904–8.
46. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev*. 2005;6:143–54.
47. Ong KKL. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:967–71.
48. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:627–39.



Annexe 6 : Drected acyclic graph pour l'analyse entre les caractéristiques parentales et néonatales, susceptibilité génétique à l'obésité et l'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité

Annexe 7 : Caractéristiques des enfants inclus et exclus de nos analyses (chapitres 4 et 5)

Caractéristiques	Enfants avec IMC au pic			Enfants avec âge au rebond		
	Inclus N=1713	Exclus N=289	p > t ou χ^2	Inclus N=1415	Exclus N=587	p > t ou χ^2
	Moyenne (SD) ou % (N)	Moyenne (SD) ou % (N)		Moyenne (SD) ou % (N)	Moyenne (SD) ou % (N)	
Sexe (garçons)	51,8 (888)	59,0 (112)	0,06	52,7 (746)	52,1	0,80
Prématurité (oui)	5,4 (92)	9,4 (18)	0,02	5,5 (78)	6,5 (32)	0,41
Poids de naissance (kg)	3,3 (0,5)	3,2 (0,5)	0,13	3,3 (0,5)	3,2 (0,5)	0,03
Catégories de poids de naissance *			0,38			0,04
PAG	13,1 (218)	15,3 (28)		13,3 (184)	13,2 (62)	
AAG	78,4 (1309)	78,7 (144)		77,4 (1070)	81,3 (383)	
GAG	8,6 (143)	6,0 (11)		9,3 (128)	5,5 (26)	
Gain de poids gestationnel (kg)	13,4 (4,7)	13,7 (5,7)	0,41	13,3 (4,7)	13,8 (5,3)	0,05
Diabète gestationnel (oui)	6,65 (94)	5,92 (29)	0,57	6,60 (113)	5,21 (10)	0,46
IMC de la mère (kg/m ²)	23,2 (4,6)	23,5 (5,2)	0,43	23,1 (4,4)	23,6 (5,1)	0,10
IMC du père (kg/m ²)	25,1 (3,7)	24,4 (3,4)	0,02	25,1 (3,6)	24,7 (3,7)	0,03
Tabac pendant la grossesse (Non)	75,8 (1269)	54,0 (94)	<,0001	78,6 (1088)	59,4 (275)	<,0001
Age de la mère à l'accouchement (ans)	29,7 (4,8)	27,9 (5,4)	<,0001	29,9 (4,7)	28,2 (5,2)	<,0001
Niveau d'études de la mère (ans)	13,7 (2,6)	12,3 (2,5)	<,0001	14,0 (2,6)	12,5 (2,5)	<,0001
Niveau d'études du père (ans)	13,1 (2,6)	12,2 (2,2)	<,0001	13,3 (2,6)	12,2 (2,4)	<,0001
Niveau de leptine dans le sang du cordon (ng/ml)	11,1 (11,0)	9,3 (9,2)	0,04	11,0 (10,5)	10,8 (11,9)	0,78
Polymorphisme <i>LEPR</i> rs9436303			0,53			0,80
A/A	55,4 (668)	54,1 (73)		55,0 (551)	56,2 (190)	
A/G	36,9 (445)	35,6 (48)		36,8 (369)	36,7 (124)	
G/G	7,6 (92)	10,4 (14)		8,2 (82)	7,1 (24)	

*Petit pour l'âge gestationnel (PAG), Approprié pour l'âge gestationnel (AAG) et Gros pour l'âge gestationnel (GAG) classés selon les références Gardosi (Gardosi et al., 1992).

		Modèle A	Modèle B	Modèle C	Modèle D
Niveau 1**	Caractéristiques				
	Centre (réf=Poitiers)				
	Age de la mère à l'accouchement (ans)	+	+	+	+
	Niveau d'étude de la mère (ans)	+	+	+	+
	Niveau d'étude du père (ans)	+	+	+	+
Niveau 2	Score de susceptibilité génétique		+	+	+
	IMC maternel (kg/m ²)		+	+	+
	IMC paternel (kg/m ²)		+	+	+
Niveau 3	Gain de poids gestationnel (kg)			+	+
	Tabac pendant la grossesse (réf=non)				
Niveau 4	Prématurité (yes vs no)				
	Poids de naissance (réf = AGA)				
	SGA				
	LGA				
	Sexe (réf=garçons)				
		0.35 1 1.9	0.35 1 1.9	0.35 1 1.9	0.5 0.71 1 3

Annexe 8 : Analyses de régression logistique multivariable des facteurs associés (chapitre 4) au risque de rebond d'adiposité précoce défini comme le 1^{er} quintile de l'âge au rebond de l'adiposité (N=1415*)

* Les données manquantes pour les covariables ont été imputées avec la méthode de spécification conditionnelle.

** La pertinence d'une variable au cours des analyses de régression hiérarchique a été déterminée avec le modèle correspondant dans lequel la variable d'intérêt est entrée en premier, indépendamment de sa performance dans le ou les modèles suivants.

Annexe 9 : Régression linéaire multiple des facteurs associés à l'IMC au pic d'adiposité (chapitre 4) : analyses en cas complet (N=1032)

	Caractéristiques	Modèle A		Modèle B		Modèle C		Modèle D	
		β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value
Niveau 1*	Centre (réf=Poitiers)	-0,2 (0,07)	0,002	-0,13 (0,08)	0,11	-0,1 (0,08)	0,23	-0,04 (0,08)	0,56
	Age de la mère à l'accouchement (ans)	-0,002 (0,007)	0,75	-0,01 (0,01)	0,41	-0,01 (0,01)	0,56	-0,01 (0,01)	0,57
	Niveau d'études du mère (ans)	-0,01 (0,02)	0,42	-0,001 (0,02)	0,96	0,002 (0,02)	0,91	-0,01 (0,02)	0,71
	Niveau d'études du père (ans)	-0,01 (0,02)	0,61	-0,006 (0,02)	0,75	-0,003 (0,02)	0,88	-0,004 (0,02)	0,83
Niveau 2	Score de susceptibilité génétique			-0,006 (0,01)	0,64	-0,004 (0,01)	0,73	-0,005 (0,01)	0,65
	IMC maternel (kg/m ²)			0,02 (0,01)	0,06	0,02 (0,01)	0,03	0,03 (0,01)	0,00
	IMC paternel (kg/m ²)			0,04 (0,01)	0,005	0,04 (0,01)	0,002	0,04 (0,01)	0,002
Niveau 3	Gain de poids gestationnel (kg)					0,02 (0,01)	0,04	0,01 (0,01)	0,21
	Tabac pendant la grossesse (Non)					0,08 (0,1)	0,42	0,16 (0,10)	0,12
Niveau 4	Prématurité (oui vs non)							0,54 (0,21)	0,01
	Z-score du poids de naissance							0,25 (0,04)	<,0001
	Z-score du poids de naissance ²							0,02 (0,02)	0,34
	Sexe (Filles vs garçons)							-0,32 (0,08)	<,0001

*La pertinence d'une variable au cours des analyses de régression hiérarchique a été déterminée dans le modèle dans lequel la variable d'intérêt est entrée en premier, indépendamment de sa performance dans le ou les modèles suivants.

Annexe 10 : Régression linéaire multiple des facteurs associés à l'âge au rebond d'adiposité (chapitre 4) : analyses en cas complet (N=866)

	Caractéristiques	Modèle A		Modèle B		Modèle C		Modèle D	
		β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value
Niveau 1*	Centre (réf=Poitiers)	-11,4 (34,6)	0,74	-22,3 (34,1)	0,51	-30,5 (34,2)	0,37	-25,2 (34,2)	0,46
	Age de la mère à l'accouchement (ans)	2,1 (3,7)	0,58	3,2 (3,7)	0,39	1,1 (3,8)	0,77	1,1 (3,8)	0,78
	Niveau d'études du mère (ans)	11,4 (7,8)	0,15	8,9 (7,7)	0,25	7,0 (7,7)	0,37	5,3 (7,7)	0,49
	Niveau d'études du père (ans)	16,4 (7,6)	0,031	11,3 (7,5)	0,13	11,5 (7,5)	0,12	10,8 (7,5)	0,15
Niveau 2	Score de susceptibilité génétique			-12,6 (5,3)	0,019	-12,7 (5,3)	0,017	-12,5 (5,3)	0,0181
	IMC maternel (kg/m ²)			-15,4 (4,1)	0,0002	-17,4 (4,2)	<,0001	-16,9 (4,1)	<,0001
	IMC paternel (kg/m ²)			-13,1 (4,9)	0,008	-12,6 (4,9)	0,011	-12,7 (4,9)	0,010
Niveau 3	Gain de poids gestationnel (kg)					-10,7 (3,8)	0,005	-12,6 (3,8)	0,001
	Tabac pendant la grossesse (Non)					-31,2 (42,7)	0,47	-16,0 (42,7)	0,71
Niveau 4	Prématurité (oui vs non)							-7,4 (85,4)	0,93
	Z-score du poids de naissance							46,1 (16,3)	0,005
	Z-score du poids de naissance ²							-20,6 (9,7)	0,034
	Sexe (Filles vs garçons)							-45,2 (33,4)	0,18

*La pertinence d'une variable au cours des analyses de régression hiérarchique a été déterminée dans le modèle dans lequel la variable d'intérêt est entrée en premier, indépendamment de sa performance dans le ou les modèles suivants.

Annexe 11 : Régression linéaire et logistique avec un score d'allèle de risque d'obésité de l'IMC pondéré par rapport à un score non pondéré, avec imputation multiple ou en cas complets (chapitre 4).

Caractéristiques	N	IMC au pic		Age au rebond			
		Régression linéaire		N	Régression linéaire		Régression logistique
		β (SE)	p value		β (SE)	p value	OR [IC 95%]
Score de susceptibilité génétique pondéré (imputation multiple)	1713	-0,003 (0,01)	0,76	1415	-9,3 (3,9)	0,017	1,05 [1,00–1,09]
Score de susceptibilité génétique pondéré (cas complets)	1032	-0,005 (0,01)	0,65	866	-11,1 (4,7)	0,018	1,06 [1,01–1,11]
Score de susceptibilité génétique non pondéré (imputation multiple)	1713	-0,001(0,01)	0,95	1415	-9,0 (4,5)	0,047	1,06 [1,01–1,11]
Score de susceptibilité génétique non pondéré (cas complets)	1032	-0,005 (0,01)	0,65	866	-12,5 (5,3)	0,0181	1,06 [1,01–1,11]

* Ajusté sur le centre, l'âge de la mère à l'accouchement, le niveau d'études de la mère et du père, l'IMC de la mère et du père, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme pendant la grossesse, la prématurité, le z-score du poids de naissance et du sexe (modèle D).

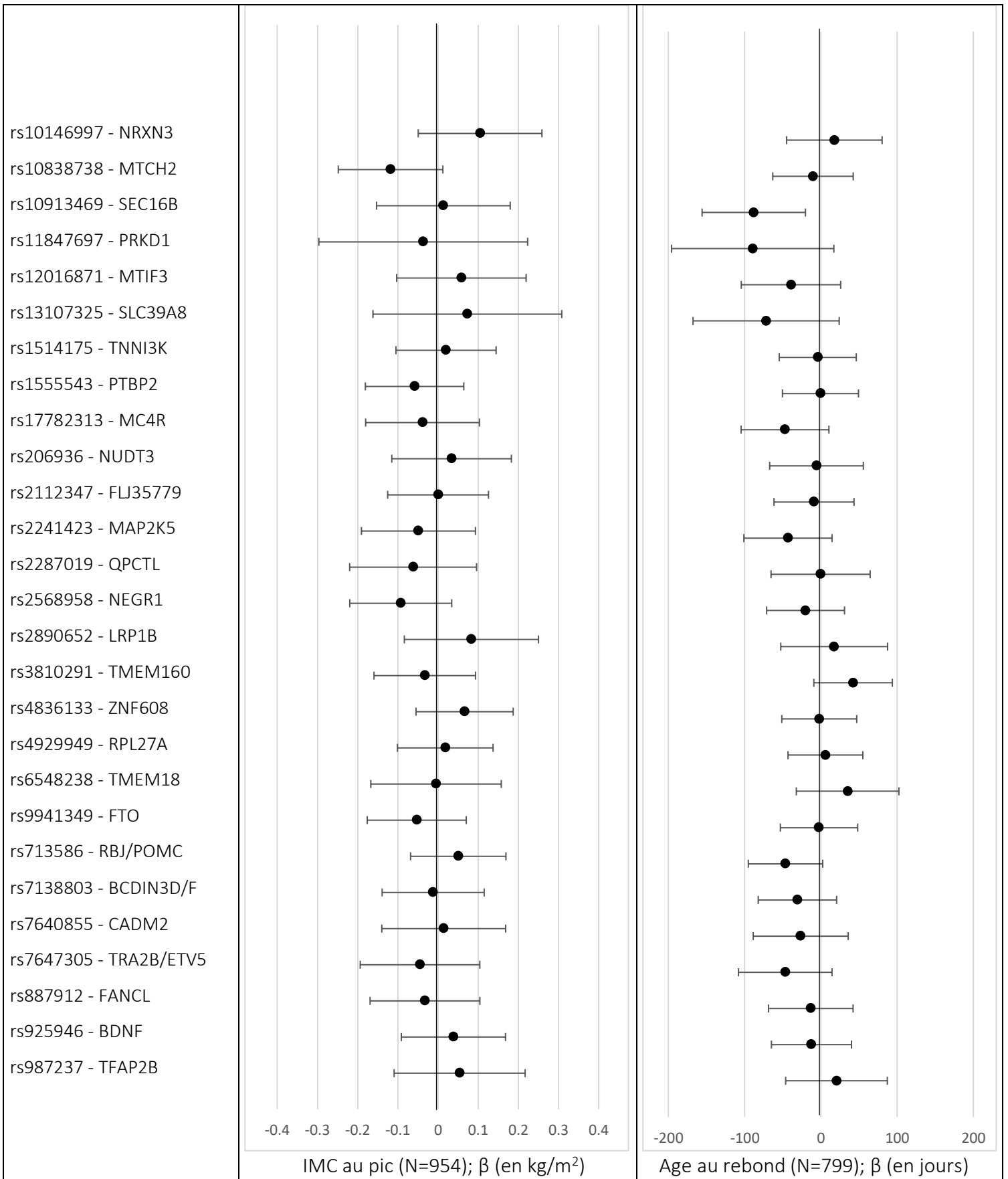
OR, odds ratio ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%.

Annexe 12 : Régression linéaire et logistique multiple des facteurs associés à l'IMC au pic, à l'âge au rebond et au risque de rebond d'adiposité précoce en excluant les enfants nés prématurés (chapitre 4).

Caractéristiques	IMC au pic (N=1621*)		Age au rebond (N=1137*)		
	Régression linéaire		Régression linéaire		Régression logistique
	β (SE)	P value	β (SE)	P value	OR [IC 95%]
Centre (réf=Poitiers)	-0,15 (0,07)	0,02	-16,3 (26,9)	0,54	0,97 [0,73–1,29]
Age de la mère à l'accouchement (ans)	-0,004 (0,007)	0,55	4,3 (2,9)	0,14	1,01 [0,98–1,04]
Niveau d'études du mère (ans)	-0,004 (0,02)	0,81	9,8 (6,3)	0,12	0,92 [0,86–0,98]
Niveau d'études du père (ans)	0,002 (0,02)	0,9	6,8 (6,1)	0,27	1,00 [0,93–1,06]
Score de susceptibilité génétique	0,0003 (0,01)	0,98	-9,9 (4,6)	0,03	1,06 [1,01–1,11]
IMC maternel (kg/m ²)	0,02 (0,01)	0,003	-17,3 (3,2)	<,0001	1,07 [1,04–1,10]
IMC paternel (kg/m ²)	0,04 (0,01)	<,0001	-15,9 (3,9)	<,0001	1,07 [1,03–1,11]
Gain de poids gestationnel (kg)	0,001 (0,01)	0,88	-8,0 (3,1)	0,01	1,05 [1,01–1,08]
Tabac pendant la grossesse (Non)	0,2 (0,08)	0,012	-69,7 (33,2)	0,04	1,04 [0,74–1,47]
Catégories de poids de naissance* (réf=AAG)	-	-	-	-	-
PAG	-0,43 (0,1)	<,0001	-104,9 (40,6)	0,01	2,23 [1,52–3,28]
GAG	0,43 (0,12)	0,0002	-11,8 (46,3)	0,80	1,23 [0,77–1,96]
Sexe (réf= garçons)	-0,34 (0,06)	<,0001	-35,1 (26,5)	0,19	1,32 [1,00–1,75]

*Les données manquantes des covariables ont été imputées.

OR, odds ratio ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%.



Annexe 13 : Régression linéaire multiple des polymorphismes individuels en lien avec l'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité (analyse en cas complet, chapitre4). Ajusté sur le centre, l'âge de la mère à l'accouchement, le niveau d'études de la mère et du père, l'IMC de la mère et du père, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme pendant la grossesse, la prématurité, le z-score du poids de naissance et du sexe (modèle D).

Annexe 14 : Article publié « *Cord blood leptin level and a common variant of its receptor as determinants of the BMI trajectory: The EDEN mother–child » cohort »*

ORIGINAL RESEARCH

Cord blood leptin level and a common variant of its receptor as determinants of the BMI trajectory: The EDEN mother-child cohort

Aminata H. Cissé¹ | Marion Taine¹ | Muriel Tafflet¹ |
Blandine de Lauzon-Guillain¹ | Karine Clément² | Olfa Khalfallah³ |
Laetitia Davidovic³ | Sandrine Lioret¹ | Marie A. Charles¹ | Barbara Heude¹

¹Centre for Research in Epidemiology and Statistics, Université de Paris-cité, INSERM, INRAE, Paris, France

²NutriOmics Research Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Nutrition Department Paris, Sorbonne Université, INSERM, Paris, France

³Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, INSERM, Université Nice Côte d'Azur, UMR7275, UMR_S, Valbonne, France

Correspondence

Aminata H. Cissé, INSERM U1153, Team 6 EAROH, 16 Ave Paul Vaillant Couturier, Bâtiment Leriche, 94807 Villejuif Cedex, France.
Email: aminata-hallimat.cisse@inserm.fr

Funding information

Agence Nationale de la Recherche; Fondation pour la Recherche Médicale; Institut pour la Recherche en Santé Publique; Ministère de la Santé

Summary

Background: Cord blood leptin is an indicator of neonatal fat mass and could shape postnatal adiposity trajectories. Investigating genetic polymorphisms of the leptin receptor gene (*LEPR*) could help understand the mechanisms involved.

Objectives: We aimed to investigate the association of cord blood leptin level and the *LEPR* rs9436303 polymorphism, with body mass index (BMI) at adiposity peak (AP) and age at adiposity rebound (AR).

Methods: In the EDEN cohort, BMI at AP and age at AR were estimated with polynomial mixed models, for 1713 and 1415 children, respectively. Multivariable linear regression models allowed for examining the associations of cord blood leptin level and *LEPR* rs9436303 genotype with BMI at AP and age at AR adjusted for potential confounders including birth size groups. We also tested interactions between cord blood leptin level and rs9436303 genotype.

Results: Increased leptin level was associated with reduced BMI at AP and early age at AR (comparing the highest quintile of leptin level to the others). Rs9436303 G-allele carriage was associated with increased BMI at AP and later age at AR but did not modulate the association with leptin level.

Conclusion: These results illustrate the role of early life body composition and the intrauterine environment in the programming of adiposity in childhood.

KEYWORDS

age at adiposity rebound, BMI at adiposity peak, cord blood leptin, EDEN cohort, SNP rs9436303

Abbreviations: AP, adiposity peak; AR, adiposity rebound; BMI, body mass index; EDEN, Etude des Déterminants pré et post natus de la santé de l'Enfant; *LEPR*, leptin receptor; SNP, single-nucleotide polymorphism.

1 | INTRODUCTION

The body mass index (BMI) trajectory during infancy and childhood is one main predictor of later cardio-metabolic health^{1,2} and comprises

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. Pediatric Obesity published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of World Obesity Federation.

two key periods. Over the first year of life, the BMI increases to a maximum, called adiposity peak (AP), at about 9 months of age. It then decreases to a minimum and starts to increase again between 4 and 6 years of age, on average, which corresponds to the adiposity rebound (AR) period.^{3,4} In epidemiological study, higher BMI at AP and earlier age at AR seem to be relevant predictors of high-risk trajectories to later obesity.⁵⁻⁷ These factors are affected by child sex, parental educational level, genetic susceptibility to obesity and parental BMI.⁸⁻¹¹ We also previously showed that being born small for gestational age (SGA) and higher maternal gestational weight gain during pregnancy were additional predictors of age at AR.¹² These latter findings highlight the important role of intrauterine life in postnatal growth and these prenatal conditions are likely involved in the fetal programming of the adiposity trajectory.

Hormones such as leptin are probably involved in this programming phenomenon and measuring their levels in cord blood may help predict later adiposity trajectories.^{13,14} Leptin is an adipokine secreted mainly by adipocytes but also by enterocytes in the small intestine and several tissues such as placenta.¹⁴ The placenta is one of the main sites for leptin production during pregnancy, and part of the leptin produced in the placenta passes into the fetal circulation. As a consequence, cord blood leptin consists of leptin secreted by fetal adipocytes and placenta but in proportions still unknown.¹⁵ Children born SGA exhibit a low level of leptin in cord blood, a low percentage of body fat and higher catch-up growth than others.¹⁶⁻¹⁸ Leptin measured in cord blood is therefore considered a marker of neonatal fat mass and is possibly involved in early postnatal growth.^{19,20} In addition, studies have shown that placental leptin production is increased in severe conditions associated with fetal growth abnormalities, such as diabetes and pre-eclampsia.^{21,22} However, to our knowledge, no study has investigated the role of leptin in the trajectory of BMI, particularly at AP and AR.

To regulate satiety, leptin binds centrally to its hypothalamic receptors and activates multiple signalling pathways that control food intake.²³ Mutations in the genes encoding leptin or its receptor (*LEPR*) can induce leptin resistance and disrupt its central and peripheral actions.²³ Some very rare mutations are responsible for severe obesity syndrome in humans,²⁴ and more frequent variants have been associated with BMI variability and obesity in children and adolescents.^{23,25} However, the association between individual *LEPR* variants and the evolution of child BMI has been investigated in few studies and has been suggested to vary according to age.^{26,27} We hypothesized that cord blood leptin level and carriage of the rare G allele of a common *LEPR* variant, the rs9436303 single-nucleotide polymorphism (SNP), can affect, independently or in interaction, early postnatal growth and later adiposity trajectories.

To obtain further insights into the role of cord blood leptin level in the development of adiposity in childhood, we aimed to (1) determine whether the cord blood leptin level and the *LEPR* rs9436303 variant are associated with later BMI trajectory, specifically BMI at AP and age at AR, and (2) examine whether *LEPR* rs9436303 modulates the association between cord blood leptin level and its indicators of child BMI trajectory.

2 | PARTICIPANTS AND METHODS

2.1 | Study design

The EDEN (Etude des Déterminants pré et post natus de la santé de l'Enfant) mother-child study is a prospective French cohort that aims to assess prenatal and postnatal determinants of child growth, health and development. This cohort recruited 2002 pregnant women (before 24 weeks' amenorrhea) older than 18 years old between 2003 and 2006 in two university hospital centres in Nancy and Poitiers. All details of the study protocol were published previously.²⁸ Briefly, the exclusion criteria were pre-pregnancy diabetes, multiple pregnancies, inability to read and write in French and planning to move outside the region; 53% of mothers were eligible.

Both parents gave their written consent when their child was included. The Data Protection Authority and the relevant ethical research committee of Kremlin-Bicêtre Hospital gave their approval for the study.

2.2 | Cord blood leptin measurement

Immediately after birth, venous cord blood was sampled from 1425 newborns and allowed to clot. Blood samples were centrifuged within 24 h post-collection, serum was collected and stored at -80°C . Cord blood serum was assessed for leptin level using the electro-chemiluminescence-based immunoassay V-PLEX Human Leptin Kit (Meso Scale Diagnostics). All samples were above the lower limit of detection of 43 pmol/ml. Inter-run coefficients of variations (CVs) were below 20%, therefore complying with the recommendations of the US Food and Drug Administration regarding ligand binding assays.²⁹ All assays were completed within 1 week by the same investigator. All assays were performed according to the manufacturer's instructions.

2.3 | Genotyping of *LEPR* SNP rs9436303

The SNP rs9436303 was previously studied in relation to AP and age at rebound in the Alves et al. study, in which the EDEN cohort was used for replication.¹¹ Therefore, this polymorphism was the only *LEPR* SNP genotyped in EDEN and available for this study.

DNA was extracted from cord blood samples. Individual SNP genotyping involved using amplified DNA with TaqMan probes (Applied Biosystems). SNP rs9436303 probes were ordered from Applied Biosystems, and after synthesis, used according to the manufacturer's guidelines. The TaqMan assays were then read on a 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems), and the alleles were called by using the SDS software (Applied Biosystems). The call rate was >98% and the Hardy Weinberg Equilibrium p value was 0.22. These genetic data were available for 1340 children in the cohort. The G allele of this variant is the rare allele. In this study, we considered the SNP variable (classified as 0, 1 and 2 according to the number of G alleles carried) as a continuous trait, assuming a co-dominant effect on the adiposity traits.

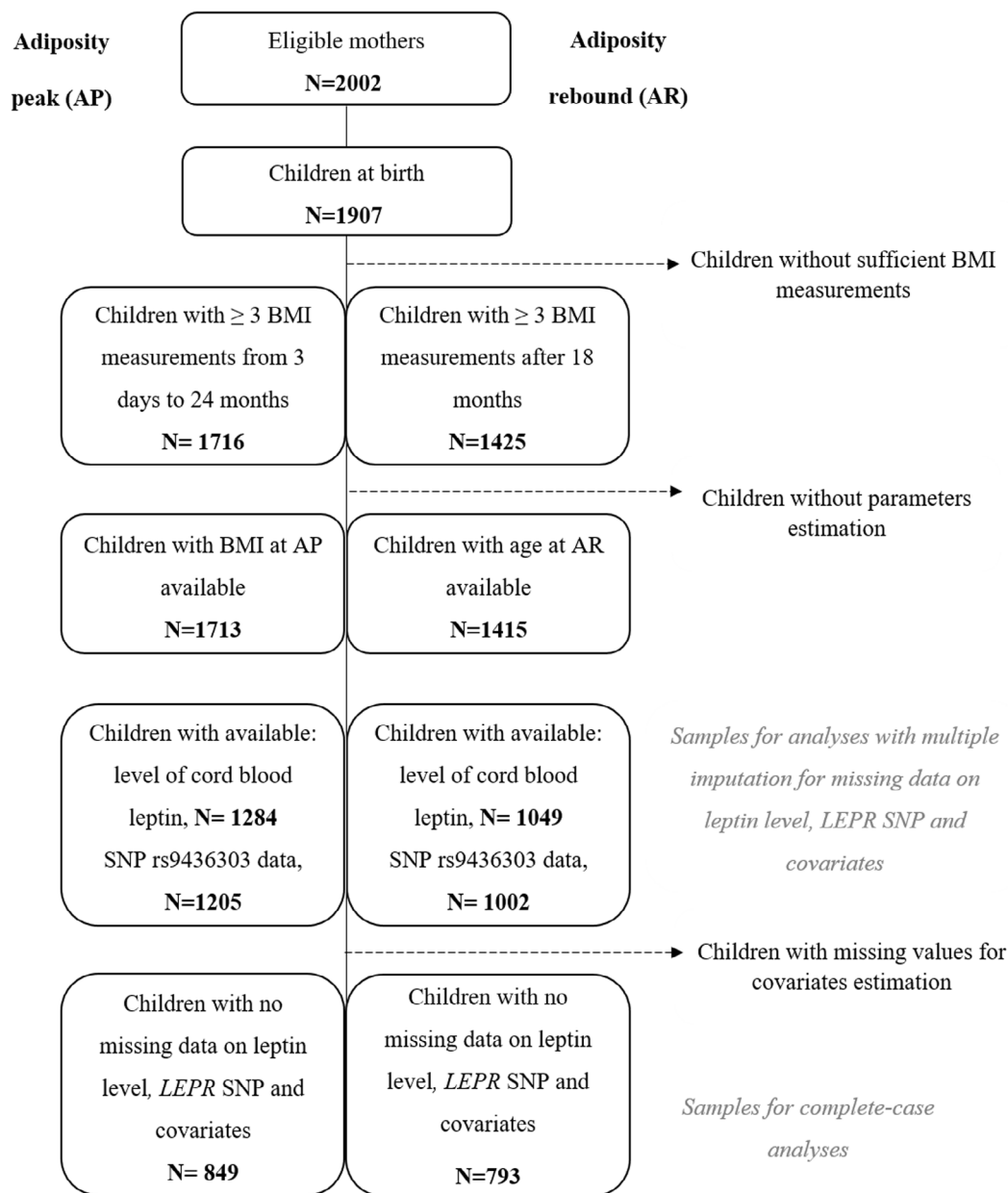


FIGURE 1 Flow chart of the children included in the study. Two separate samples based on the outcomes with adiposity peak on the left and adiposity rebound on the right. BMI, body mass index; SNP, single-nucleotide polymorphism.

2.4 | AP and AR assessments

Children's weight and height were measured during clinical examinations or collected from child's health booklets from birth to early adolescence. Weight was measured by previously trained midwives at birth, 1, 3 and 5 years by using an electronic scale (SecaLtd or Terrillon SL-351). Length was measured at birth and 1 year with a somatometer (Testut, NMMedical), and height at 3 and 5 years with a stadiometer (Seca Ltd). Children had a mean of 10 weight and height measurements (interquartile range 6–14 and 5–13, respectively) from birth to 13 years.

The method used to model individual BMI trajectories, described elsewhere,¹ was based on that of Sovio et al. and extended by adding

a random effect to each parameter of a mixed-effects cubic model (equation provided in Supporting Information S1). Anthropometric data collected between age 3 days and 24 months were used to determine AP and those between age 18 months and 13 years to determine AR. For each period and each participant, we estimated AP by the first derivative null and second negative derivatives of individual BMI functions and AR by the first derivative null and second positive derivatives of individual BMI function. The modelling was performed over 2 different age periods (between age 3 days and 24 months and between age 18 months and 13 years). The only criterion for inclusion was to have at least three BMI measurements per child over each period. Individual BMI curves were modelled for girls and boys separately for both periods.

As a result, AP data were available for 1713 children and AR data for 1415 children of the cohort. We then considered these two distinct populations according to the outcome of interest (Figure 1).

2.5 | Covariates

Maternal smoking status during pregnancy (yes/no), maternal and paternal educational level (years) were collected during pregnancy. At birth, we collected maternal age (years); newborn characteristics including sex; prematurity (yes/no); and birth weight-for-gestational age separated into three classes: SGA (≤ 10 th percentile), appropriate for gestational age (AGA, > 10 th percentile to ≤ 90 th percentile), and large for gestational age (LGA, > 90 th percentile) by using a customized approach calculated according to Gardosi et al.³⁰ Gestational weight gain (kg) and gestational diabetes (yes/no) were collected from obstetrics records. Maternal pre-pregnancy weight and paternal weight and height were collected from self-reports at inclusion. Maternal height was measured at inclusion. These measurements were used to calculate BMI (kg/m^2). For simplicity, maternal pre-pregnancy BMI and paternal BMI were referred to as parental BMI in the following parts of the manuscript.

2.6 | Statistical analysis

Descriptive analyses of leptin level, *LEPR* SNP and covariates were performed before multiple imputations, with mean (SD) or percentage (N). We compared children with estimated BMI at AP and age at AR to non-included children by Student's t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables. We also described the mean cord blood leptin level according to rs9436303 genotype and birth size groups.

We used multivariable linear regression models to evaluate the associations of the cord blood leptin level and the rs9436303 genotype with BMI at AP and age at AR. These multivariable linear regression models allow for assessing the association between an exposure of interest (leptin) and our outcome (BMI at AP or age at AR), whatever the level of the other covariates introduced in the models, including birth size group. Analyses were performed separately for each outcome. We did not stratify the analyses by sex because we did not detect a significant interaction between sex and leptin ($p > 0.3$). Given the skewed distribution for the leptin variable, it was log-transformed and standardized by reduced centred mean before being introduced into the models. We first analysed the unadjusted associations between leptin level, the *LEPR* SNP and outcomes. We then produced models adjusted for confounders (centre, child sex, prematurity, birth size groups, maternal age at delivery, gestational weight gain, gestational diabetes, parental educational level and parental BMI) for leptin level and the *LEPR* SNP separately. Finally, we considered leptin level and the *LEPR* SNP simultaneously in one model adjusted for all confounders. Multivariable analyses used quintiles of cord blood leptin level to assess whether the association was linear. To test whether the association between leptin

TABLE 1 Description of study populations

	Children with estimated BMI at AP, N = 1713 Mean (SD) or % (N)	Children with estimated age at AR, N = 1415 Mean (SD) or % (N)
Sex (boys)	51.8 (888)	52.3 (746)
Preterm birth (yes)	5.4 (92)	5.5 (78)
Birth weight (kg)	3.3 (5.1)	3.3 (5.0)
Birth size groups ^a		
SGA	13.1 (218)	13.3 (184)
AGA	78.4 (1309)	77.4 (1070)
LGA	8.6 (143)	9.3 (128)
Gestational weight gain (kg)	13.4 (4.7)	13.3 (4.7)
Gestational diabetes (yes)	6.65 (94)	6.60 (113)
Maternal BMI (kg/m^2)	23.2 (4.6)	23.1 (4.4)
Paternal BMI (kg/m^2)	25.1 (3.7)	25.1 (3.6)
Never smoking during pregnancy	75.8 (1269)	78.6 (1088)
Maternal age at delivery (years)	29.7 (4.8)	29.9 (4.7)
Maternal educational level (years)	13.7 (2.6)	14.0 (2.6)
Paternal educational level (years)	13.1 (2.6)	13.3 (2.6)
Age at AR (years)	5.5 (1.4)	5.5 (1.4)
BMI at AP (kg/m^2)	17.5 (1.3)	17.5 (1.3)
Cord blood leptin level (ng/ml)	11.1 (11.0)	11.0 (10.5)
<i>LEPR</i> SNP rs9436303		
A/A	55.4 (668)	55.0 (551)
A/G	36.9 (445)	36.8 (369)
G/G	7.6 (92)	8.2 (82)
G-allele frequency	26.1	26.6

Abbreviations: AGA, appropriate for gestational age; AP, adiposity peak; AR, adiposity rebound; BMI, body mass index; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age; SNP, single-nucleotide polymorphism.
^aSmall for gestational age, appropriate for gestational age and large for gestational age classified according to Gardosi references.

level, the *LEPR* SNP and outcomes did not depend on other variables, we performed two interaction analyses: one between cord blood leptin level and rs9436303 genotype and another between cord blood leptin level and birth size groups.

We used multiple imputation (SAS MI and MIANALYZE procedures) techniques to deal with missing values due to leptin level, the *LEPR* SNP and covariates (Table S1) to reduce potential selection bias. We generated 40 independent imputed datasets using the fully conditional specification method. For each data set, we used inverse probability weighting (IPW) to account for potential attrition bias. We assigned to each participant a weight corresponding to the inverse

probability of being included in the analysis sample in a logistic regression model adjusted for covariates.³¹ The results of different imputed datasets were combined by using the SAS MIANALYZE procedure, in which standard errors are calculated using Rubin's rules.³²

As sensitivity analyses, we repeated all analyses on complete cases (children without missing values for covariates) and after excluding mothers with pre-eclampsia because this condition has been associated with elevated placental leptin secretion.²¹

We used R v3.5.1 for modelling BMI trajectories and estimating AP and AR (package NLME). SAS v9.4 (SAS, on an AIX 7.1 platform) was used for all other analyses. Nominal $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of study populations

The children included in our two samples (children with estimated BMI at AP and children with estimated age at AR) were in general similar (Table 1). The mean [SD] BMI at AP was 17.5 [1.3] kg/m² and the mean age at AR was 5.5 [1.4] years. As compared with children excluded from sample 1, children with estimated BMI at AP, children included had a higher mean cord blood leptin level and the proportion of preterm births was lower (Table S2). The mothers of the children included in the two samples had a higher level of education, were older, and were less frequently smokers during pregnancy than those of the excluded children. We found no difference in distribution of the *LEPR* variant. The

proportion of children with each variant of the *LEPR* SNP was similar between children included or not in both samples ($p = 0.53$ and 0.80 for samples 1 and 2, respectively). The allelic frequency of the G allele was 26.1% and 26.6% in samples 1 and 2, respectively.

Infants born SGA had a lower mean [SD] cord blood leptin level than those with AGA and LGA (8.3 [0.99] vs. 8.9 [0.84] and 9.5 [0.85], $p < 0.0001$) (Figure S1A). We found no significant difference between mean cord blood leptin level according to the number of risk alleles (Figure S1B).

3.2 | Cord blood leptin level, BMI at AP and age at AR

Cord blood leptin level was negatively related to BMI at AP in both the unadjusted (mean [SE] = -0.14 [0.04] kg/m²; $p = 0.0001$) and the fully adjusted (-0.19 [0.04] kg/m²; $p < 0.0001$) models (Table 2). Furthermore, investigating quintiles of cord blood leptin revealed a linear shape of the association with BMI at AP (p trend < 0.0001) (Figure 2A).

The negative association between cord blood leptin level and age at AR before any adjustment (Table 2) did not remain significant in the multivariable model. However, when considering quintiles of leptin level in the model (Figure 2B), the highest quintile was negatively associated with age at AR as compared with all the other quintiles combined (mean [SE] = -87.3 [39.4] days or about 2.9 [1.3] months; $p = 0.03$).

After adjusting for cord blood leptin level, as compared with children born AGA, those born SGA had lower BMI at AP (-0.57 [0.10] kg/m²; $p < 0.0001$) and earlier age at AR (-101.0 [39.8] days or about

TABLE 2 Results of association analyses between cord blood leptin level, *LEPR* SNP rs9436303 and BMI at AP (in kg/m², $N = 1713^a$) and age at AR (in days, $N = 1415^b$)

Characteristics	Separate and unadjusted models ^c		Separate adjusted model with leptin level ^d		Separate adjusted model with <i>LEPR</i> SNP ^d		Fully adjusted model ^d	
	β (SE)	p Value	β (SE)	p Value	β (SE)	p Value	β (SE)	p Value
Outcome = BMI at AP; $N = 1713^a$								
Birth size groups ^e (ref = AGA)								
SGA			-0.57 (0.10)	<0.0001	-0.48 (0.10)	<0.0001	-0.57 (0.10)	<0.0001
LGA			0.54 (0.12)	<0.0001	0.43 (0.12)	0.0002	0.54 (0.12)	<0.0001
Cord blood leptin (log-transformed)	-0.14 (0.04)	0.0001	-0.19 (0.04)	<0.0001			-0.19 (0.04)	<0.0001
<i>LEPR</i> SNP rs9436303 (number of G alleles carried)	0.25 (0.06)	<0.0001			0.24 (0.06)	<0.0001	0.24 (0.06)	<0.0001
Outcome = Age at AR; $N = 1415^b$								
Birth size groups ^e (ref = AGA)								
SGA			-101.0 (39.8)	0.01	-94.0 (39.0)	0.02	-104.5 (39.9)	0.009
LGA			20.9 (47.9)	0.66	5.6 (46.8)	0.91	18.1 (47.8)	0.70
Cord blood leptin (log-transformed)	-34.9 (15.0)	0.02	-24.7 (17.6)	0.16			-22.7 (17.6)	0.20
<i>LEPR</i> SNP rs9436303 (number of G alleles carried)	65.3 (24.5)	0.008			67.9 (23.6)	0.004	66.6 (23.7)	0.005

^aSample of children with estimated BMI at AP, linear regression model after multiple imputation on missing data of leptin, *LEPR* SNP and covariates.

^bSample of children with estimated age at AR, linear regression model after multiple imputation on missing data of leptin, *LEPR* SNP and covariates.

^cTwo separate models for cord blood leptin and rs9436303 without any adjustment.

^dAdjusted for centre, maternal age, maternal and paternal education, maternal and paternal BMI, gestational weight gain, gestational diabetes, maternal smoking during pregnancy, prematurity and sex.

^eSmall for gestational age, appropriate for gestational age and large for gestational age classified according to Gardosi references.

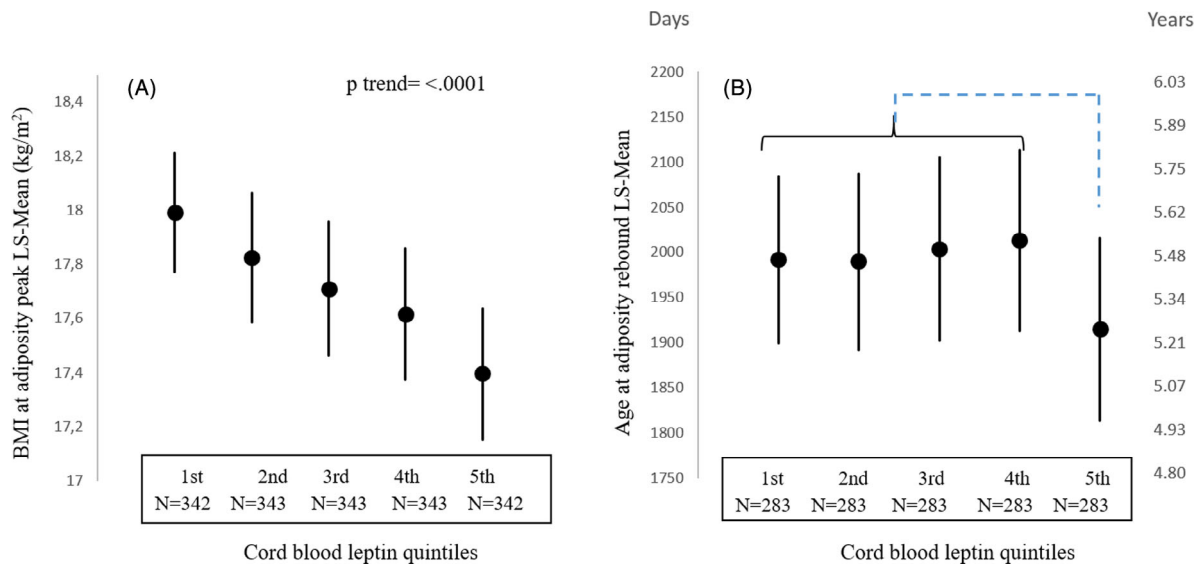


FIGURE 2 Adjusted means^a (SE) for (A) BMI at adiposity peak (AP) and (B) age at adiposity rebound (AR) according to cord leptin level quintiles.^b BMI, body mass index. ^aAdjusted for centre, maternal age, maternal and paternal education, maternal and paternal BMI, gestational weight gain, gestational diabetes, maternal smoking during pregnancy, prematurity, birth size groups, and sex. ^bQuintiles 1–4 were grouped together and compared to the last quintile in the model.

–3.2 [1.3] months; $p = 0.01$), whereas those born LGA had higher BMI at AP (0.54 [0.12] kg/m²; $p < 0.0001$) (Tables 2). We did not find any significant interaction between birth size groups and cord blood leptin level ($p > 0.15$).

3.3 | *LEPR* polymorphism, BMI at AP and age at AR

In the fully adjusted model, carrying a rare allele (G) in the *LEPR* SNP was associated with increased BMI at AP by about 0.24 kg/m² ($p < 0.001$) and delayed age at AR by about 67 days (2.2 months; $p = 0.005$) (Table 2). We did not find any interaction between leptin level and rs9436303 G-allele carriage with the two outcomes considered (p interaction = 0.48 and 0.28 for BMI at AP and age at AR, respectively).

3.4 | Sensitivity analyses

The results of the complete-case analyses are presented in Table S3. Results from analyses restricted to children with no missing data were consistent overall with those after multiple imputation and IPW. When mother–child pairs presenting pre-eclampsia pregnancy complications were excluded from the analysis, the results remained unchanged (data not shown).

4 | DISCUSSION

In the prospective EDEN mother–child cohort, we demonstrated that whatever the birth size group, increased cord blood leptin level was

associated with reduced BMI at AP and earlier age at AR when considering the highest quintile of leptin level versus the other quintiles (Figure 2). Carrying the rare G-allele of the *LEPR* SNP rs9436303 did not modulate these associations but was independently related to higher BMI at AP and later age at AR.

High BMI at AP and early age at AR have been associated with increased BMI, risk of cardiovascular disease, and obesity later in childhood and in adulthood.^{1–3} However, in their work on the ELANCE cohort, Rolland-Cachera and Péneau highlighted two trajectories at risk of later obesity⁵: a first one marked by a high BMI at any age and a second characterized by low BMI at AP followed by an early rebound and a subsequent increase in BMI. According to this study, children with early AR had lower BMI before and higher BMI after the rebound, on average, and were at increased risk of overweight in adulthood.⁵ We interpreted our results on the association between cord blood leptin and the *LEPR* polymorphism in light of these previously described trajectories.

To our knowledge, no previous studies have investigated cord blood leptin in association with such specific features but rather analysed BMI at specific ages in infancy or childhood. In a prospective study of 642 children born in Greece, Karakosta et al. showed high cord blood leptin level related to reduced BMI from age 6 months to 4 years.³³ Likewise, other studies of mother–infant pairs reported a significant inverse association between cord blood leptin level and both BMI standard deviation score and weight gain in the first year of life.^{34–36} Several analyses conducted in the project VIVA cohort showed low cord blood leptin level related to small birth size¹⁴ and increased BMI z-score at age 3 years¹³ but low measures of adiposity from childhood to early adolescence.³⁷ A recent meta-analysis including some of these studies concluded that higher cord blood leptin levels were associated with lower adiposity up to 3 years of age but

not between 4 and 7 years.³⁸ Our results are fully consistent with this overview because we show high cord blood leptin level associated with reduced BMI at AP but earlier age at AR, recognized as a risk factor for later obesity.^{1,2,6,7} Furthermore, this trajectory, characterized by a reduced BMI at AP more likely followed by early age at the time of AR (dashed line in Figure S2), corresponds precisely to one of the two risk trajectories described by Rolland-Cachera and Peneau.⁵

Mechanisms underlying such associations are still unclear but deserve to be elucidated and discussed. The leptin hormone regulates satiety, and its circulating level is positively correlated with body fat mass and negatively correlated with satiety.^{39–41} Reduced circulating leptin level enhances food intake and increases body fat mass and vice versa (^{19,39}). This is consistent with our finding showing lower leptin level at birth associated with higher BMI at AP. Furthermore, animal studies suggest that in addition to its role in satiety, leptin would contribute to the modification of the release of other growth hormones in the hypothalamus⁴² and to the regulation of certain neuroendocrine functions.⁴³

Our findings could explain in part the rapid postnatal weight gain observed in children born SGA as compared with other children.^{44,45} Indeed, the level of leptin was lower, on average, in children born SGA than their peers. However, in our study, being born SGA and high cord blood leptin level were independent predictors of reduced BMI at AP, which suggests that different physiological mechanisms are involved in catch-up growth. Indeed, infants are born SGA usually due to poor fetal growth and nutrition. Children born SGA exhibit abnormal body composition with lower lean mass and at higher risk for metabolic disorders.^{46,47}

Our results also reveal that very high cord blood leptin level was associated with early age at AR. Leptin measured in venous cord blood consists of placental and fetal leptin.^{19,48} The placenta is one of the main sites for leptin production during pregnancy, and part of the leptin produced in the placenta passes into the fetal circulation, but the proportion of placental leptin concentration measured in cord blood at birth is unknown.¹⁵ Thus, cord blood leptin reflects both placental and fetal leptin. According to some studies, placental leptin production is increased during fetal hypoxia in response to an adverse intrauterine condition.^{21,49} Cord blood leptin level higher than expected for a given amount of fat mass could be a marker of adverse intrauterine conditions, themselves associated with BMI trajectories characterized by early AR.^{46,47} This suggestion is consistent with the hypothesis of the existence of a fetal programming for BMI trajectory at the time of AR suggested by several authors.^{50–53} Our sensitivity analysis revealed similar results with or without the exclusion of mothers with pre-eclampsia, but the number of pre-eclampsia mothers was very low.

To exert its action on satiety in the individual, leptin binds to hypothalamic receptors. Altered *LEPR* gene expression may lead to leptin resistance and thus modulate the satiety effect of leptin during childhood and affect the BMI trajectory and AR. Leptin resistance is characterized by the inability of leptin to reach the target cell owing to reduced expression of *LEPR* or disrupted *LEPR* signalling. This resistance leads to decreased effectiveness of its action and a major decrease in the effect of leptin on satiety.⁵⁴ Thus, the effects of leptin

on appetite and body mass are impaired and may result in higher leptin secretion as a compensatory mechanism. Its action on satiety occurs in the postnatal period only, so there is no reason to believe that a change in *LEPR* level could affect prenatal leptin production as a compensatory mechanism, which explains why no association between leptin levels in cord blood and *LEPR* genotype was expected. Indeed, we did not find any difference in cord blood leptin level between carriers or not of the *LEPR* rs9436303 rare G-allele. Our hypothesis that the G allele would interact in the association between cord blood leptin level and early growth was not confirmed by our results. However, children carrying the G allele had higher BMI at AP and later age at AR (dotted line in Figure S2). In a previous genome-wide association study, which included 7215 children from five European cohorts, carrying the G allele was also associated with higher BMI at AP, and the rs9436303 genotype explained 0.3% of the variance in BMI at AP¹¹ as compared with 1.3% in our study (data not shown). To our knowledge, the association between rs9436303 genotype and age at AR has not been investigated in genetic studies. Another study addressed the link between 28 *LEPR* polymorphisms and BMI in 522 Spanish children aged 6–15 years and showed a strong association between rs11804091 carriage and obesity-related traits in children.²³ The rs11804091 rare allele frequency was found in linkage disequilibrium with rs9436303 ($R^2 = 0.502$). Therefore, variants in *LEPR* could determine the overall BMI trajectory, regardless of cord blood leptin level, and future studies should analyse the long-term association with adult obesity. A systematic analysis and meta-analysis of 17 studies in adults examined the association between three other variants of *LEPR* and obesity-related phenotypes and did not find any association with adult overweight.⁵⁵ Genetic variation in *LEPR* may have different effects depending on the variant considered and the age window explored, as with leptin level. Further studies are needed to better understand the physiological mechanisms involved and the long-term consequences of *LEPR* genetic variation on the BMI trajectory.

This study is among the first to examine the links of both cord blood leptin level and of the *LEPR* SNP rs9436303 genotype with BMI trajectory, especially at the times of AP and AR. Anthropometric data were collected prospectively, which allowed us to estimate AP and AR for many children in the EDEN cohort. However, the generalization of results remains limited because of potential selection and attrition biases that we attempted to address by applying multiple imputation and IPW. The complete-case analyses showed well that the impact of these biases was limited. Moreover, cord blood leptin reflects both placental and fetal leptin, which limits interpretation regarding the origin of leptin variation (placenta, fetal) in our sample. Of note, previous studies have shown that cord blood leptin level was not correlated with maternal leptin level or BMI but with birth weight and length, ponderal index, and weight/length ratio.^{20,56} These data support that cord blood leptin reflects fetal fat mass, which suggests that leptin measured in cord blood is primarily of fetal origin and strengthens the relevance of relying on cord blood leptin level as a proxy of neonatal adiposity. However, our study was not designed with the aim of developing a biological signature at birth, that could serve as a tool in

routine clinical practice for the early detection of children at risk of developing obesity during childhood; further dedicated studies would be necessary for this purpose.

In conclusion, we have shown that cord blood leptin level and LEPR SNP rs9436303 genotype interfere with BMI trajectory in children, independent of each other and birth size group. These results illustrate the role of early life body composition in the programming of childhood adiposity. In addition to being a marker of fetal adiposity, cord blood leptin level could also reflect an unfavourable intrauterine environment and may predict a trajectory at risk for subsequent obesity.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aminata H. Cissé and Barbara Heude designed the research, wrote the manuscript and analysed the data. Barbara Heude, Marie A. Charles, Muriel Tafflet, Marion Taine, Sandrine Lioret, Karine Clément, Olfa Khalfallah, Laetitia Davidovic and Blandine de Lauzon-Guillain were responsible for data collection and genotyping in EDEN. All authors reviewed drafts, provided critical feedback, approved the final manuscript and were responsible for the final content of the paper. Barbara Heude had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the EDEN mother-child cohort study group, whose members are I. Annesi-Maesano, J. Y. Bernard, M. A. Charles, P. Dargent-Molina, B. de Lauzon-Guillain, P. Ducimetière, M. de Agostini, B. Foliguet, A. Forhan, X. Fritel, A. Germa, V. Goua, R. Hankard, B. Heude, M. Kaminski, B. Larroquey, N. Lelong, J. Lepeule, G. Magnin, L. Marchand, C. Nabet, F. Pierre, R. Slama, M. J. Saurel-Cubizolles, M. Schweitzer and O. Thiebaugeorges. The EDEN study was supported by Foundation for medical research (FRM), National Agency for Research (ANR), National Institute for Research in Public Health (IRESP: TGIR cohorte santé 2008 program), French Ministry of Health (DGS), French Ministry of Research, INSERM Bone and Joint Diseases National Research (PRO-A), and Human Nutrition National Research Programs, Paris-Sud University, Nestlé, French National Institute for Population Health Surveillance (InVS), French National Institute for Health Education (INPES), the European Union FP7 programs (FP7/2007–2013, HELIX, ESCAPE, ENRIECO, Medall projects), Diabetes National Research Program (through a collaboration with the French Association of Diabetic Patients [AFD]), French Agency for Environmental Health Safety (now ANSES), Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale a complementary health insurance (MGEN), French national agency for food security, French-speaking association for the study of diabetes and metabolism (ALFEDIAM). This project was supported by funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement 874739 (LongITools).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

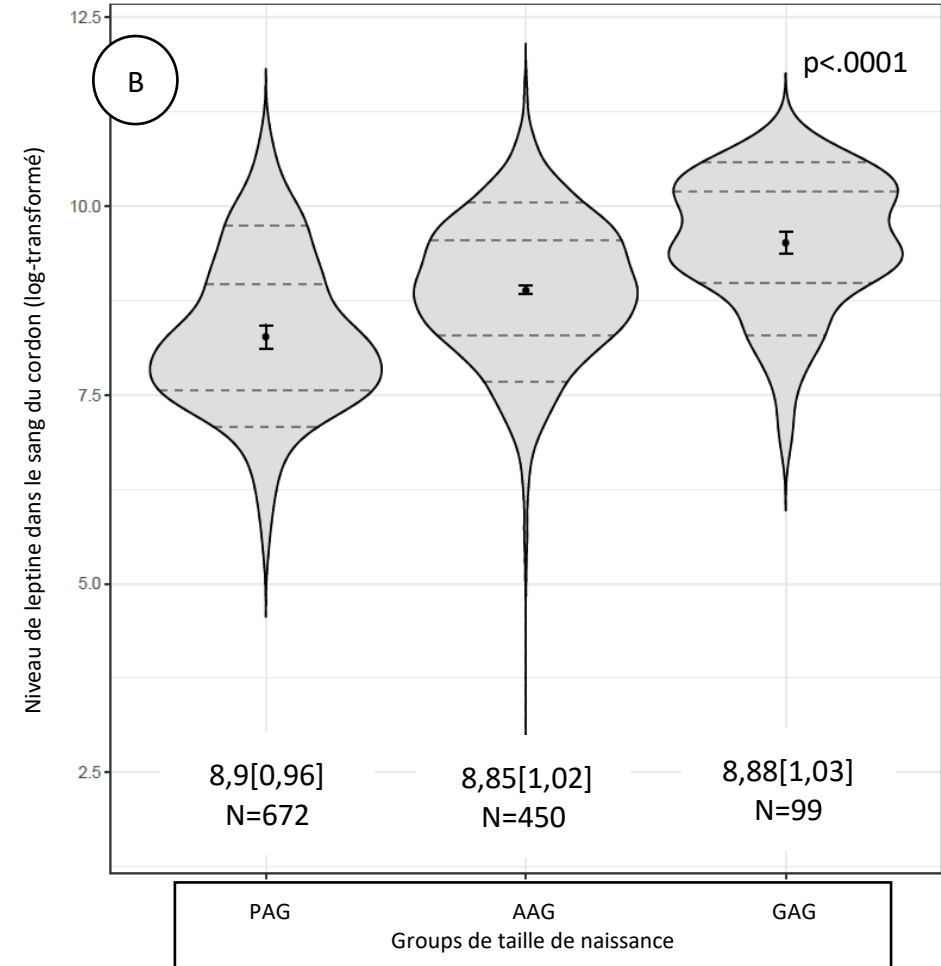
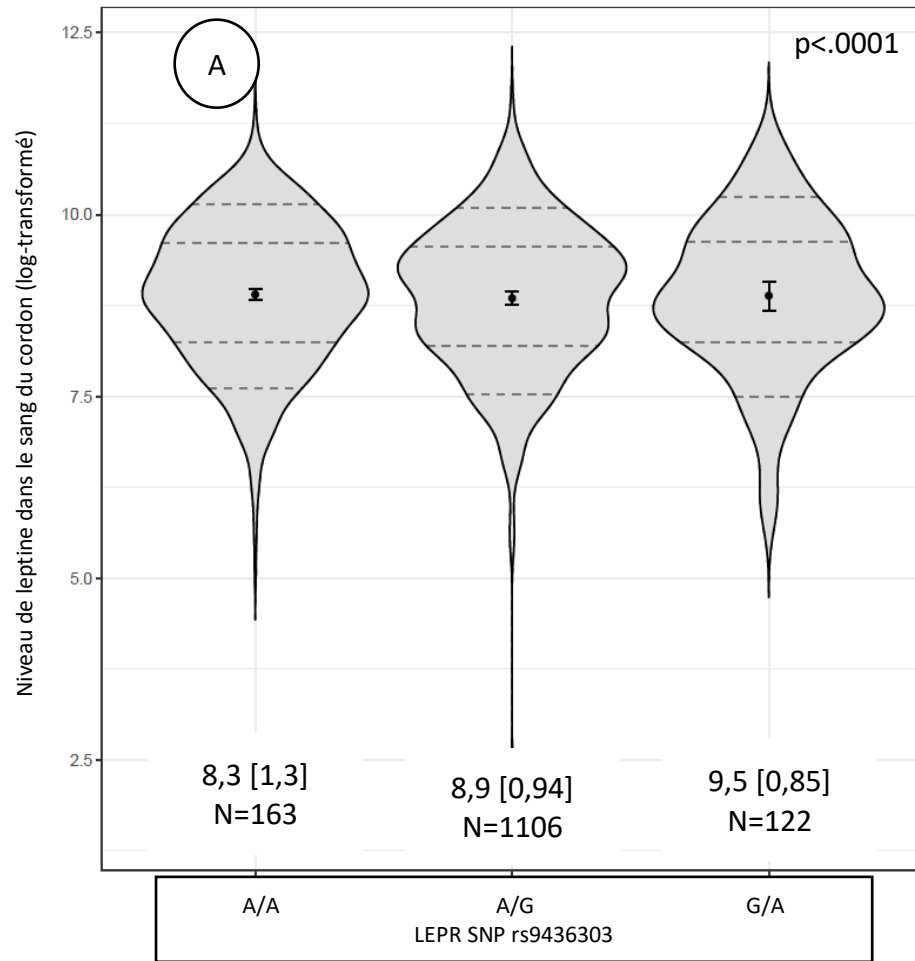
1. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li L-J, et al. Patterns of body mass index milestones in early life and cardiometabolic risk in early adolescence. *Int J Epidemiol.* 2019;48:157-167.
2. Péneau S, Giudici KV, Gusto G, et al. Growth trajectories of body mass index during childhood: associated factors and health outcome at adulthood. *J Pediatr.* 2017;186:64-71.
3. Fonseca MJ, Moreira C, Santos AC. Adiposity rebound and cardiometabolic health in childhood: results from the generation XXI birth cohort. *Int J Epidemiol.* 2021;50:1260-1271.
4. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:129-135.
5. Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:127-134.
6. Hof MHP, Vrijkkotte TGM, de Hoog MLA, van Eijsden M, Zwinderman AH. Association between infancy BMI peak and body composition and blood pressure at age 5–6 years. *PLoS One.* 2013;8:e80517.
7. Silverwood RJ, De Stavola BL, Cole TJ, Leon DA. BMI peak in infancy as a predictor for later BMI in the Uppsala family study. *Int J Obes.* 2009;33:929-937.
8. Péneau S, González-Carrascosa R, Gusto G, et al. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes.* 2016;40:1150-1156.
9. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li L-J, et al. Pre-, perinatal, and parental predictors of body mass index trajectory milestones. *J Pediatr.* 2018;201:69-77.
10. Ip EH, Marshall SA, Saldana S, et al. Determinants of adiposity rebound timing in children. *J Pediatr.* 2017;184:151-156.
11. Couto Alves A, De Silva NMG, Karhunen V, et al. GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Sci Adv.* 2019;5:eaaw3095.
12. Cissé AH, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, et al. Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes (Lond).* 2021;45:1802-1810.
13. Boeke CE, Mantzoros CS, Hughes MD, et al. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood: leptin and adiposity across early childhood. *Obesity.* 2013;21:1430-1437.
14. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics.* 2009;123:682-689.
15. Geary M, Pringle PJ, Persaud M, et al. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *BJOG.* 1999;106:1054-1060.
16. Ong K, Ahmed M, Dunger D. The role of leptin in human growth and puberty. *Acta Paediatr.* 1999;88:95-98.
17. Valūniene M, Verkauskienė R, Boguszewski M, et al. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina.* 2007;43:784-791.
18. Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Méndez J, Ruelas-Orozco G. 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.* 2006;37:490-494.
19. Taine M, Khalfallah O, Forhan A, Glaichenhaus N, Charles M-A, Heude B. Does cord blood leptin level mediate the association between neonatal body size and postnatal growth? Results from the EDEN mother-child cohort study. *Ann Hum Biol.* 2020;47:159-165.
20. Clapp JF, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Investig.* 1998;5:300-303.
21. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3225-3229.

22. Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Örtqvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Horm Metab Res*. 1999;31:467-471.
23. Olza J, Rupérez AI, Gil-Campos M, et al. Leptin receptor gene variant rs11804091 is associated with BMI and insulin resistance in Spanish female obese children: a case-control study. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1690.
24. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392:398-401.
25. Wheeler E, Huang N, Bochukova EG, et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat Genet*. 2013;45:513-517.
26. Helgeland Ø, Vaudel M, Juliusson PB, et al. Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. *Nat Commun*. 2019;10:4448.
27. Silva NMGD, Sebert S, Alves AC, et al. Genetic architecture of early childhood growth phenotypes gives insights into their link with later obesity [internet]. *bioRxiv*. 2017;150516. doi:10.1101/150516
28. Heude B, Forhan A, Slama R, et al. Cohort profile: the EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *Int J Epidemiol*. 2016;45:353-363.
29. Barbosa S, Khalfallah O, Forhan A, et al. Immune activity at birth and later psychopathology in childhood. *Brain Behav Immun - Health*. 2020;8:100141.
30. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339:283-287.
31. Howe CJ, Cole SR, Lau B, Napravnik S, Eron JJ. Selection bias due to loss to follow up in cohort studies. *Epidemiology*. 2016;27:91-97.
32. Bartlett JW, Seaman SR, White IR, Carpenter JR. Multiple imputation of covariates by fully conditional specification: accommodating the substantive model. *Stat Methods Med Res*. 2015;24:462-487.
33. Karakosta P, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, et al. Cord blood leptin levels in relation to child growth trajectories. *Metabolism*. 2016;65:874-882.
34. Telschow A, Ferrari N, Deibert C, et al. High maternal and low cord blood leptin are associated with BMI-SDS gain in the first year of life. *Obes Facts*. 2019;12:575-585.
35. Kaar JL, Brinton JT, Crume T, Hamman RF, Glueck DH, Dabelea D. Leptin levels at birth and infant growth: the EPOCH study. *J Dev Orig Health Dis*. 2014;5:214-218.
36. Parker M, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, et al. Gestational glucose tolerance and cord blood leptin levels predict slower weight gain in early infancy. *J Pediatr*. 2011;158:227-233.
37. Li L-J, Rifas-Shiman SL, Aris IM, et al. Associations of maternal and cord blood adipokines with offspring adiposity in project viva: is there an interaction with child age? *Int J Obes*. 2018;42:608-617.
38. Bagias C, Sukumar N, Weldeselassie Y, Oyebode O, Saravanan P. Cord blood Adipocytokines and body composition in early childhood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1897.
39. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev*. 2009;56:S38-S46.
40. Attele AS, Shi ZQ, Yuan C-S. Leptin, gut, and food intake. *Biochem Pharmacol*. 2002;63:1579-1583.
41. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007;8:21-34.
42. Watanobe H. Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion in vivo in rats. *J Physiol*. 2002;545:255-268.
43. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64:24-34.
44. Fonseca VM, Sichieri R, Moreira MEL, Moura AS. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin. *J Perinatol*. 2004;24:751-756.
45. Yeung EH, Sundaram R, Xie Y, Lawrence DA. Newborn adipokines and early childhood growth. *Pediatr Obes*. 2018;13:505-513.
46. Ong KKL, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res*. 2002;52:863-867.
47. Lévy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res Paediatr*. 2006;65:123-130.
48. West J, Santorelli G, Collings P, et al. Associations of cord leptin and cord insulin with adiposity and blood pressure in White British and Pakistani children aged 4/5 years. *Wellcome Open Res*. 2019;4:157.
49. de Knegt VE, Hedley PL, Kanfers JK, et al. The role of leptin in fetal growth during pre-eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4569.
50. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhauser BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*. 2006;131:415-427.
51. Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WPS. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;185:73-79.
52. Brynhildsen J, Sydsjö G, Blomberg M, et al. Leptin and adiponectin in cord blood from children of normal weight, overweight and obese mothers. *Acta Paediatr*. 2013;102:620-624.
53. Attig L, Solomon G, Ferezou J, et al. Early postnatal leptin blockage leads to a long-term leptin resistance and susceptibility to diet-induced obesity in rats. *Int J Obes*. 2008;32:1153-1160.
54. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol*. 2021;12:585887.
55. Bender N, Allemann N, Marek D, et al. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One*. 2011;6:e26157.
56. Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P. Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord blood leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. 2001;8:43-47.

SUPPORTING INFORMATION

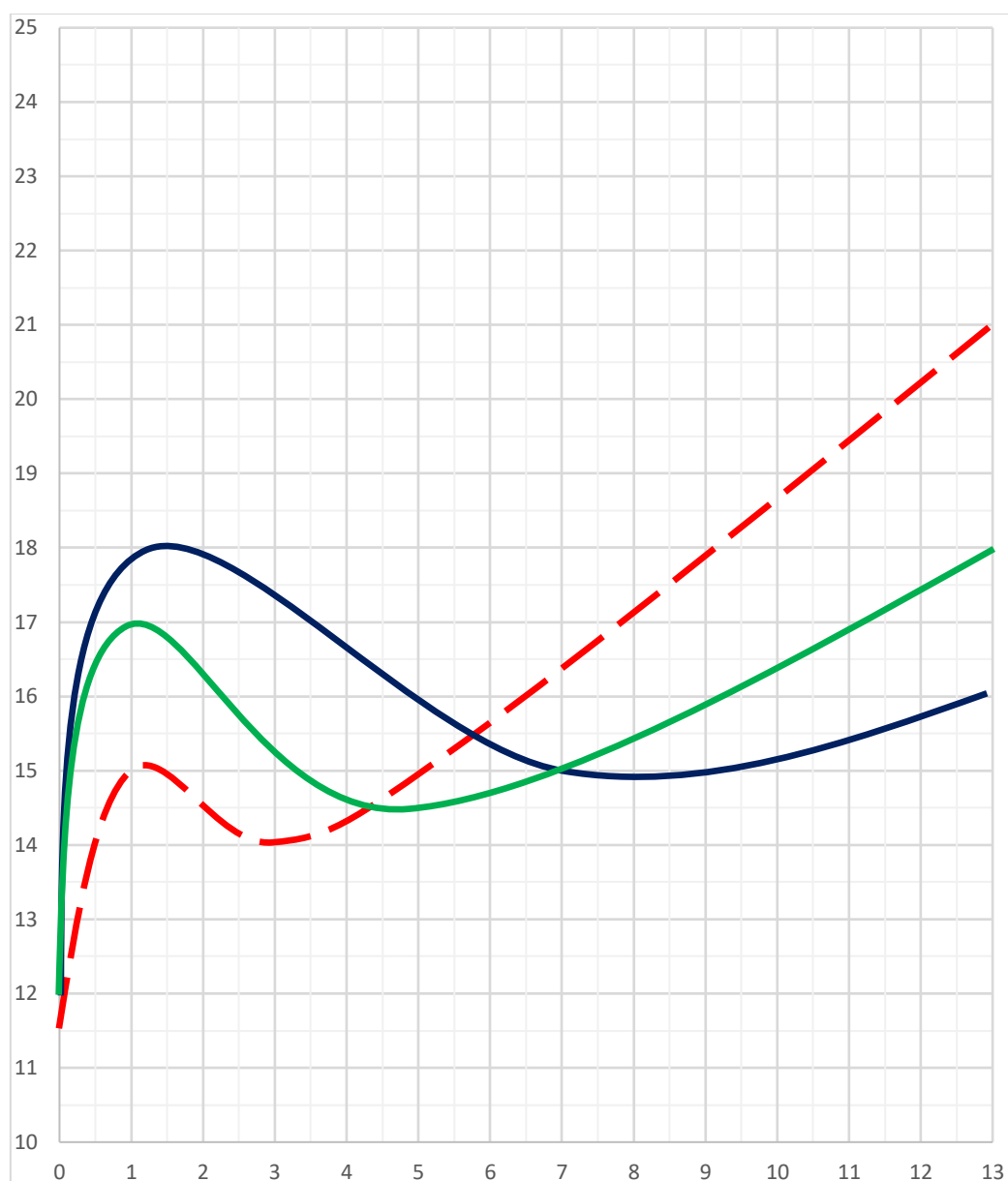
Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Cissé AH, Taine M, Tafflet M, et al. Cord blood leptin level and a common variant of its receptor as determinants of the BMI trajectory: The EDEN mother-child cohort. *Pediatric Obesity*. 2022;17(11):e12955. doi:10.1111/ijpo.12955

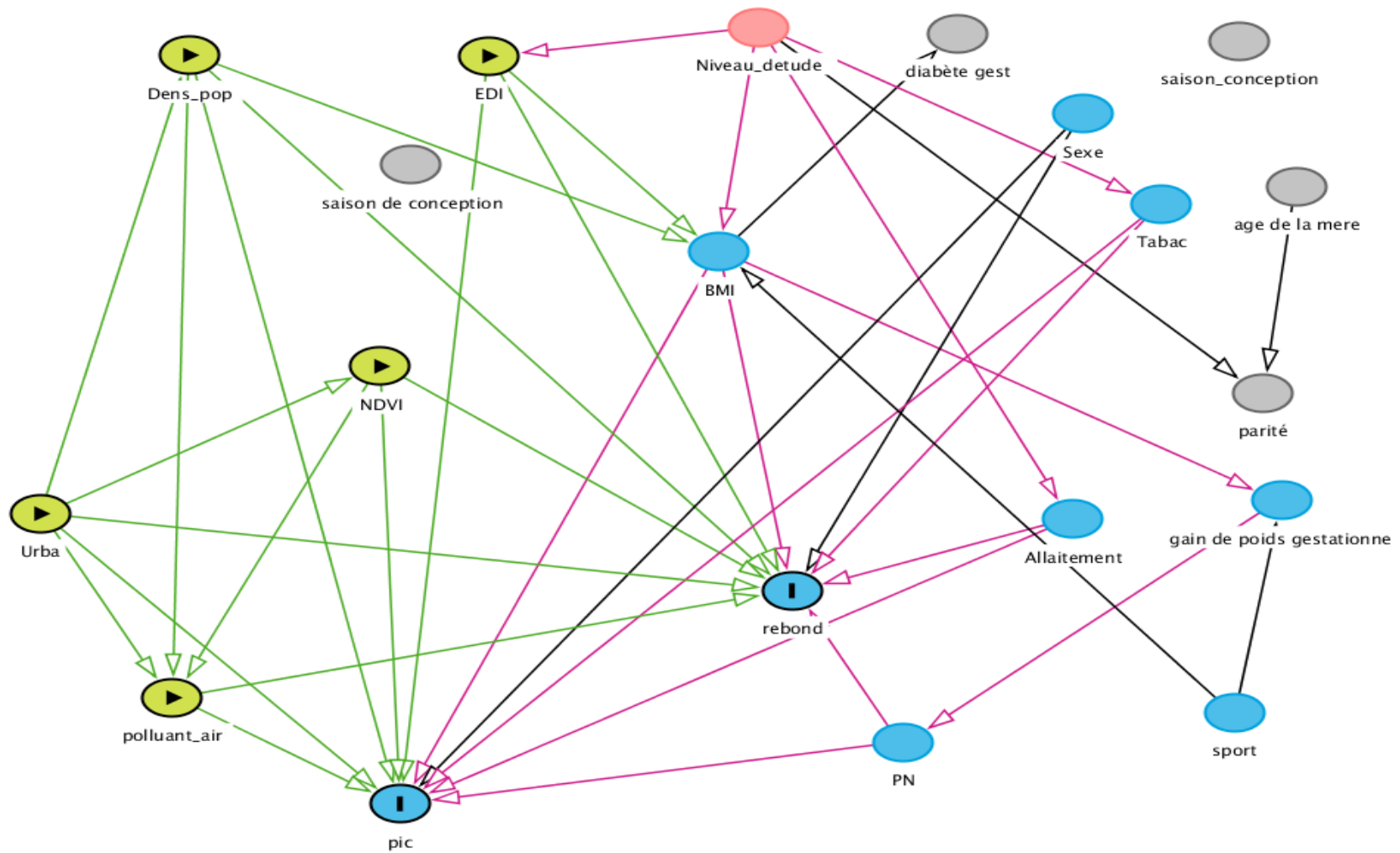


Annexe 15 : Diagrammes en violon avec limites des quantiles et des moyennes [IC 95 %] (chapitre 5). Niveau de leptine dans le sang ombilical selon A) des groupes de taille de naissance et B) du portage de l'allèle G du SNP LEPR rs9436303. Les lignes en pointillés représentent les quantiles (de bas en haut : 10e, 25e, 75e et 90e percentiles). Les courbes symétriques représentent les densités de probabilité pour les différentes valeurs de leptine.

*PAG, petit pour l'âge gestationnel ; AAG, approprié pour l'âge gestationnel ; GAG, gros pour l'âge gestationnel.



Annexe 16 : Trois trajectoires d'IMC fictives illustrant les résultats obtenus dans le chapitre 5. La ligne bleu représente un IMC au pic plus élevé et un rebond plus tardif ; trajectoire associée au portage d'un allèle G rare du SNP rs9436303. La ligne rouge représente un IMC plus faible au pic suivi d'un âge au rebond plus précoce, trajectoire associée à une augmentation du taux de leptine dans le sang du cordon ; trajectoire associée au fait d'être porteur d'un allèle G rare du SNP rs9436303. Et la ligne en vert représente une trajectoire avec un IMC au pic normal et un âge normal au rebond d'adiposité



Annexe 17 : Directed acyclic graph pour l'analyse entre les expositions aux polluants et l'âge/IMC au pic/rebond d'adiposité

Annexe 18 : Résultats (β [SE]) des analyses d'association entre les facteurs de l'environnement urbain et l'âge/IMC au pic d'adiposité (chapitre 6)

		Age au pic				IMC au pic				
		Filles		Garçons		Filles		Garçons		
		β [SE]	p value	β [SE]	p value	β [SE]	p value	β [SE]	p value	
Indice de défavorisation sociale [réf=Q1]	Modèle 0	Q2	6,60 [7,36]	0,37	4,18 [6,15]	0,50	-0,03 [0,16]	0,85	0,15 [0,14]	0,27
		Q3	6,54 [7,76]	0,40	-6,45 [6,49]	0,32	0,24 [0,17]	0,15	0,02 [0,15]	0,91
		Q4	7,28 [7,51]	0,33	9,60 [6,17]	0,12	0,08 [0,16]	0,60	-0,01 [0,14]	0,92
		Q5	2,21 [7,49]	0,77	1,50 [6,19]	0,81	0,22 [0,16]	0,18	0,18 [0,14]	0,20
	Modèle 1	Q2	5,14 [7,21]	0,48	3,46 [6,12]	0,57	-0,03 [0,16]	0,82	0,18 [0,14]	0,20
		Q3	8,20 [7,69]	0,29	-6,00 [6,46]	0,35	0,15 [0,17]	0,35	0,06 [0,15]	0,66
		Q4	5,42 [7,34]	0,46	9,83 [6,16]	0,11	0,07 [0,16]	0,64	0,06 [0,14]	0,68
		Q5	2,72 [7,51]	0,72	1,35 [6,39]	0,83	0,18 [0,16]	0,26	0,29 [0,15]	0,04
	Modèle 2	Q2	4,56 [7,24]	0,53	3,14 [6,22]	0,61	0,00 [0,16]	0,98	0,17 [0,14]	0,23
		Q3	6,84 [7,87]	0,39	-8,12 [6,63]	0,22	0,15 [0,17]	0,38	0,07 [0,15]	0,66
		Q4	2,78 [7,58]	0,71	7,83 [6,32]	0,22	0,03 [0,17]	0,83	0,06 [0,14]	0,68
		Q5	-1,81 [8,17]	0,83	-2,14 [6,91]	0,76	0,12 [0,18]	0,49	0,26 [0,15]	0,09
	Modèle 3 a	Q2	4,29 [7,27]	0,56	1,72 [6,27]	0,78	-0,00 [0,16]	0,99	0,16 [0,14]	0,25
		Q3	7,41 [7,92]	0,35	-10,22 [6,67]	0,13	0,13 [0,17]	0,44	0,10 [0,15]	0,52
		Q4	2,90 [7,65]	0,70	5,45 [6,36]	0,39	0,03 [0,17]	0,85	0,08 [0,14]	0,55
		Q5	-2,23 [8,29]	0,79	-4,81 [7,03]	0,49	0,12 [0,18]	0,50	0,27 [0,16]	0,09
	Modèle 3 b	Q2	4,22 [7,27]	0,56	1,89 [6,26]	0,76	-0,00 [0,16]	1,00	0,17 [0,14]	0,23
		Q3	7,25 [7,92]	0,36	-10,19 [6,66]	0,13	0,14 [0,17]	0,43	0,10 [0,15]	0,49
		Q4	2,34 [7,67]	0,76	5,45 [6,36]	0,39	0,04 [0,17]	0,80	0,09 [0,14]	0,52
		Q5	-2,86 [8,30]	0,73	-5,16 [7,04]	0,46	0,14 [0,18]	0,46	0,29 [0,16]	0,07
Indice de végétation 100m, été	Modèle 0	-2,16 [2,33]	0,36	-2,35 [2,06]	0,25	-0,02 [0,05]	0,64	-0,04 [0,05]	0,42	
	Modèle 1	-3,03 [2,31]	0,19	-2,87 [2,05]	0,16	-0,02 [0,05]	0,64	-0,03 [0,05]	0,56	
	Modèle 2	-3,91 [2,81]	0,16	-1,92 [2,40]	0,42	0,05 [0,06]	0,42	-0,07 [0,05]	0,19	
	Modèle 3a	-4,45 [2,92]	0,13	-1,56 [2,46]	0,53	0,05 [0,06]	0,39	-0,07 [0,06]	0,19	
	Modèle 3b	-4,05 [2,97]	0,17	-1,15 [2,48]	0,64	0,05 [0,07]	0,46	-0,08 [0,06]	0,13	

Densité de population	Modèle 0	0,64 [1,90]	0,74	2,31 [1,66]	0,16	0,04 [0,04]	0,30	-0,04 [0,04]	0,26
	Modèle 1	0,14 [2,01]	0,94	2,62 [1,79]	0,14	0,09 [0,04]	0,04	-0,02 [0,04]	0,69
	Modèle 2	-1,31 [2,53]	0,60	2,11 [2,12]	0,32	0,10 [0,06]	0,08	-0,07 [0,05]	0,16
	Modèle 3a	-0,73 [2,82]	0,80	-0,07 [0,05]	0,20	0,10 [0,06]	0,12	-0,06 [0,05]	0,23
	Modèle 3b	-0,31 [2,78]	0,91	2,53 [2,31]	0,27	0,09 [0,06]	0,16	-0,07 [0,05]	0,20

Modèle 0 : Modèle univarié

Modèle 1 : Modèle ajusté sur le centre, l'âge et le niveau d'études de la mère, le sexe, la parité, le tabagisme pendant la grossesse

Modèle 2 : Modèle ajusté sur les covariables et sur les variables de l'environnement urbain (densité de population, indices de défavorisation et de végétation)

Modèle 3a : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM_{2,5} et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain

Modèle 3b : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM₁₀ et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain

Annexe 19 : Résultats (β [SE]) des analyses d'association entre les facteurs de l'environnement urbain et l'âge/IMC au rebond d'adiposité (chapitre 6)

		Age au rebond				IMC au rebond				
		Filles		Garçons		Filles		Garçons		
		β [SE]	p value	β [SE]	p value	β [SE]	p value	β [SE]	p value	
Indice de défavorisation sociale [réf=Q1]	Modèle 0	Q2	91,71 [63,58]	0,15	-87,91 [56,00]	0,12	0,04 [0,14]	0,78	0,17 [0,13]	0,18
		Q3	72,01 [67,98]	0,29	-38,15 [57,57]	0,51	0,24 [0,15]	0,10	0,06 [0,13]	0,65
		Q4	103,10 [65,23]	0,11	-65,37 [55,31]	0,24	0,16 [0,14]	0,26	0,07 [0,13]	0,59
		Q5	-29,94 [69,22]	0,67	-33,18 [57,69]	0,57	0,15 [0,15]	0,31	0,11 [0,13]	0,41
	Modèle 1	Q2	77,78 [62,59]	0,21	-75,44 [54,77]	0,17	0,00 [0,13]	0,99	0,15 [0,13]	0,23
		Q3	76,08 [67,53]	0,26	-32,31 [56,65]	0,57	0,19 [0,14]	0,18	0,08 [0,13]	0,53
		Q4	92,40 [63,95]	0,15	-50,04 [54,50]	0,36	0,12 [0,14]	0,39	0,07 [0,13]	0,57
		Q5	-13,10 [69,14]	0,85	-16,49 [57,90]	0,78	0,04 [0,15]	0,78	0,11 [0,13]	0,43
	Modèle 2	Q2	62,10 [64,03]	0,33	-79,18 [55,52]	0,15	0,03 [0,14]	0,84	0,11 [0,13]	0,37
		Q3	29,99 [70,39]	0,67	-42,22 [57,87]	0,47	0,22 [0,15]	0,14	0,04 [0,13]	0,77
		Q4	56,91 [67,21]	0,40	-41,54 [55,95]	0,46	0,12 [0,14]	0,42	0,01 [0,13]	0,93
		Q5	-84,80 [75,90]	0,26	-33,87 [62,41]	0,59	0,01 [0,16]	0,94	0,01 [0,14]	0,97
	Modèle 3a	Q2	67,16 [63,79]	0,29	-79,49 [56,30]	0,16	0,02 [0,14]	0,90	0,09 [0,13]	0,48
		Q3	30,26 [70,37]	0,67	-44,80 [58,57]	0,44	0,19 [0,15]	0,21	0,03 [0,13]	0,81
		Q4	73,30 [67,40]	0,28	-36,36 [56,75]	0,52	0,10 [0,14]	0,51	0,01 [0,13]	0,93
		Q5	-73,32 [76,16]	0,34	-37,60 [63,83]	0,56	-0,02 [0,16]	0,92	-0,03 [0,15]	0,86
	Modèle 3b	Q2	69,20 [63,76]	0,28	-79,33 [56,21]	0,16	0,02 [0,14]	0,90	0,09 [0,13]	0,49
		Q3	32,39 [70,34]	0,65	-44,83 [58,55]	0,44	0,19 [0,15]	0,21	0,03 [0,13]	0,82
		Q4	77,02 [67,45]	0,25	-36,40 [56,73]	0,52	0,10 [0,14]	0,49	0,01 [0,13]	0,95
		Q5	-71,03 [76,13]	0,35	-38,35 [64,08]	0,55	-0,01 [0,16]	0,95	-0,03 [0,15]	0,82
Indice de végétation 100m, été	Modèle 0	-31,49 [21,06]	0,14	-12,20 [18,31]	0,51	-0,01 [0,04]	0,81	-0,05 [0,04]	0,20	
	Modèle 1	-44,35 [20,80]	0,03	-16,78 [17,98]	0,35	0,02 [0,04]	0,73	-0,05 [0,04]	0,22	
	Modèle 2	-45,22 [25,33]	0,07	-3,90 [21,16]	0,85	0,07 [0,05]	0,18	-0,05 [0,05]	0,29	
	Modèle 3a	-42,99 [26,11]	0,10	-0,64 [21,77]	0,98	0,09 [0,06]	0,10	-0,04 [0,05]	0,40	
	Modèle 3b	-50,05 [26,56]	0,06	-0,04 [21,91]	1,00	0,10 [0,06]	0,09	-0,04 [0,05]	0,44	

Densité de population	Modèle 0	20,55 [17,19]	0,23	14,96 [14,85]	0,31	0,05 [0,04]	0,16	0,03 [0,03]	0,39
	Modèle 1	25,38 [18,05]	0,16	16,92 [15,68]	0,28	0,05 [0,04]	0,17	0,04 [0,04]	0,25
	Modèle 2	14,42 [22,44]	0,52	15,65 [18,69]	0,40	0,08 [0,05]	0,11	0,02 [0,04]	0,56
	Modèle 3b	-16,11 [24,74]	0,52	13,60 [20,50]	0,51	0,11 [0,05]	0,05	0,03 [0,05]	0,58
	Modèle 3a	-13,31 [24,29]	0,58	13,34 [20,31]	0,51	0,10 [0,05]	0,07	0,03 [0,05]	0,56

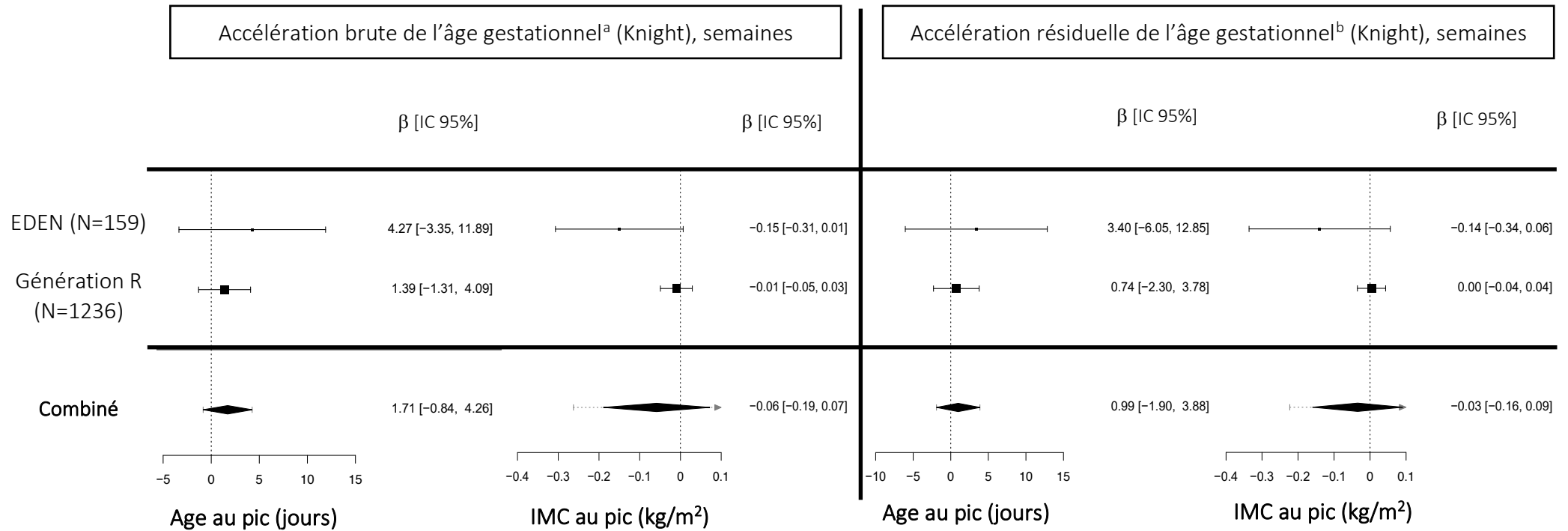
Modèle 0 : Modèle univarié

Modèle 1 : Modèle ajusté sur le centre, l'âge et le niveau d'études de la mère, le sexe, la parité, le tabagisme pendant la grossesse

Modèle 2 : Modèle ajusté sur les covariables et sur les variables de l'environnement urbain (densité de population, indices de défavorisation et de végétation)

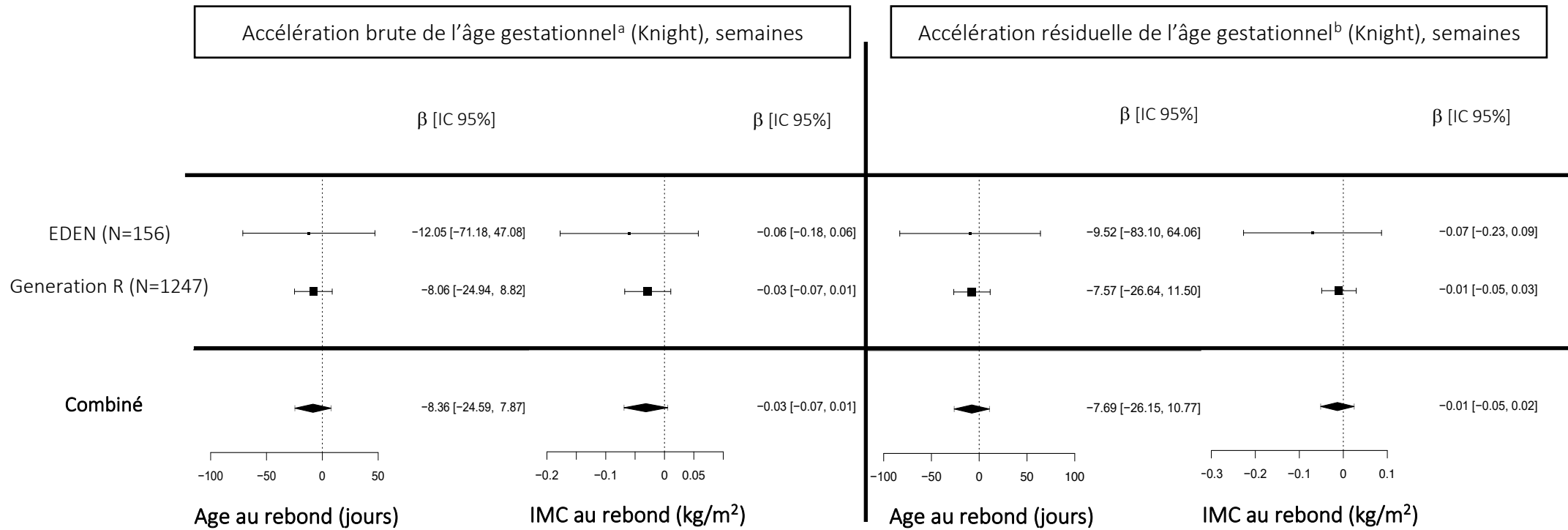
Modèle 3a : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM_{2,5} et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain

Modèle 3b : Modèle avec ajustement conjoint sur NO₂ et PM₁₀ et sur toutes les covariables et variables de l'environnement urbain



Annexe 20 : Association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimée d'après l'horloge de knight et l'âge/IMC au pic d'adiposité, dans chaque cohorte et après méta-analyse

*Résultats des analyses après imputation multiple des données manquantes pour les covariables, ajustés sur l'âge maternel, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le sexe et les types de cellules. Les valeurs représentent les coefficients de régression (SE) et correspondent à la différence d'âge au pic/rebond (en jours) ou d'IMC au pic/rebond (en kg/m²) par augmentation d'une semaine de l'accélération de l'âge gestationnel brut ou résiduel à la naissance. ^a L'accélération de l'âge gestationnel brut (en semaines) a été obtenue en soustrayant l'estimation clinique de l'âge gestationnel de l'âge gestationnel par méthylation de l'ADN. ^b L'accélération résiduelle de l'âge gestationnel (sans unité) a été calculée à partir des résidus d'un modèle de régression de l'âge gestationnel de la méthylation de l'ADN sur l'âge gestationnel clinique.



Annexe 21 : Association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimée d'après l'horloge de Knight et l'âge/IMC au rebond d'adiposité, dans chaque cohorte et après méta-analyse

*Résultats des analyses après imputation multiple des données manquantes pour les covariables, ajustés sur l'âge maternel, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le sexe et les types de cellules. Les valeurs représentent les coefficients de régression (SE) et correspondent à la différence d'âge au pic/rebond (en jours) ou d'IMC au pic/rebond (en kg/m²) par augmentation d'une semaine de l'accélération de l'âge gestationnel brut ou résiduel à la naissance. ^a L'accélération de l'âge gestationnel brut (en semaines) a été obtenue en soustrayant l'estimation clinique de l'âge gestationnel de l'âge gestationnel par méthylation de l'ADN. ^b L'accélération résiduelle de l'âge gestationnel (sans unité) a été calculée à partir des résidus d'un modèle de régression de l'âge gestationnel de la méthylation de l'ADN sur l'âge gestationnel clinique.

Annexe 22 : Association entre l'accélération de l'âge gestationnel estimée d'après les horloges de Bohlin et Knight et l'âge/IMC au pic et rebond d'adiposité, dans chaque cohorte, en cas complet

Pic d'adiposité	Cohorte EDEN				Cohorte Génération R			
	Age au pic d'adiposité (jours) N=134		IMC au pic d'adiposité (kg/m ²) N= 134		Age au pic d'adiposité (jours) N=937		IMC au pic d'adiposité (kg/m ²) N=937	
	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value
Accélération brute de l'âge gestationnel ^a (Bohlin), semaines	11,9 [-0,2 ;24,0]	0,06	-0,2 [-0,5 ;0,07]	0,16	4,4 [-0,4 ;9,2]	0,07	-0,03 [-0,11 ;0,05]	0,37
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel ^b (Bohlin), semaines	25,5 [3,9 ;47,1]	0,02	-0,29 [-0,8 ;0,22]	0,27	5,3 [-2,7 ;13,2]	0,20	-0,06 [-0,18 ;0,06]	0,34
Accélération brute de l'âge gestationnel ^a (Knight), semaines	4,8 [-3,0 ;12,6]	0,23	-0,11 [-0,29 ;0,07]	0,26	1,3 [-1,7 ;4,2]	0,40	0,02 [-0,02 ;0,06]	0,54
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel ^b (Knight), semaines	5,0 [-4,8 ;14,7]	0,32	-0,09 [-0,33 ;0,15]	0,42	0,6 [-2,7 ;3,9]	0,72	0,02 [-0,04 ;0,08]	0,39
Rebond d'adiposité	Age au rebond d'adiposité (jours) N= 131		IMC au rebond d'adiposité (kg/m ²) N= 131		Age au rebond d'adiposité (jours) N=959		IMC au rebond d'adiposité (kg/m ²) N=959	
	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value
	Accélération brute de l'âge gestationnel ^a (Bohlin), semaines	-44,8 [-141,1 ;51,5]	0,36	-0,04 [-0,24 ;0,16]	0,68	-14,3 [-45,3 ;16,6]	0,37	-0,07 [-0,15 ;0,01]
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel ^b (Bohlin), semaines	-15,5 [-189,0 ;158,1]	0,86	-0,1 [-45 ;0,25]	0,57	-24,3 [-58,6 ;44,8]	0,29	-0,06 [-0,18 ;0,06]	0,32
Accélération brute de l'âge gestationnel ^a (Knight), semaines	-43,3 [-105,3 ;18,8]	0,18	-0,05 [-0,17 ;0,07]	0,46	-8,2 [-27,3 ;10,9]	0,40	-0,02 [-0,06 ;0,02]	0,32
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel ^b (Knight), semaines	-42,3 [-120,1 ;35,5]	0,29	-0,07 [-0,23 ;0,09]	0,39	-5,6 [-27 ;15,8]	0,61	-0,01 [-0,07 ;0,05]	0,72

*Résultats ajustés sur l'âge maternel, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le sexe et les types de cellules. Les valeurs représentent les coefficients de régression (SE) et correspondent à la différence d'âge au pic/rebond (en jours) ou d'IMC au pic/rebond (en kg/m²) par augmentation d'une semaine de l'accélération de l'âge gestationnel brut ou résiduel à la naissance. ^a L'accélération de l'âge gestationnel brut (en semaines) a été obtenue en soustrayant l'estimation clinique de l'âge gestationnel de l'âge gestationnel par méthylation de l'ADN. ^b L'accélération résiduelle de l'âge gestationnel (sans unité) a été calculée à partir des résidus d'un modèle de régression de l'âge gestationnel de la méthylation de l'ADN sur l'âge gestationnel clinique.

Annexe 23 : Association entre l'accélération de l'âge gestationnel d'après les horloges de Bohlin et Knight et l'âge/IMC au pic et au rebond d'adiposité dans la cohorte génération R chez les enfants nés dont la mère présentait une datation de la grossesse basée sur un cycle menstruel régulier

Pic d'adiposité N= 358	Horloge de Bohlin				Horloge de Knight			
	Age au pic d'adiposité (jours)		IMC au pic d'adiposité (kg/m ²)		Age au pic d'adiposité (jours)		IMC au pic d'adiposité (kg/m ²)	
	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value
Accélération brute de l'âge gestationnel ^a , semaines	6,3 [-1,5 ;14,2]	0,12	0,04 [-0,1 ;0,18]	0,57	4,5 [-1,1 ;10,2]	0,12	0,08 [-0,02 ;0,18]	0,08
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel ^b , semaines	2,9 [-10,8 ;16,7]	0,68	0,06 [-0,16 ;0,28]	0,61	2,9 [-3,6 ;9,4]	0,38	0,1 [0,002 ;0,2]	0,07
Rebond d'adiposité N=348	Age au rebond d'adiposité (jours)		IMC au rebond d'adiposité (kg/m ²)		Age au rebond d'adiposité (jours)		IMC au rebond d'adiposité (kg/m ²)	
	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value	β [CI95%]	p value
Accélération brute de l'âge gestationnel ^a , semaines	1,2 [-52,9 ;55,3]	0,97	-0,002 [-0,12 ;0,12]	0,97	-15,0 [-53,8 ;0,45]	0,45	0,04 [-0,04 ;0,12]	0,3
Accélération résiduelle de l'âge gestationnel ^b , semaines	13,7 [-80,9 ;108,3]	0,78	-0,005 [-0,2 ;0,19]	0,96	-17,8 [-62,6 ;0,44]	0,44	0,06 [-0,04 ;0,16]	0,23

*Résultats des analyses après imputation multiple des données manquantes pour les covariables, ajustés sur l'âge maternel, le niveau d'études maternel et paternel, l'IMC maternel et paternel, la prise de poids gestationnelle, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le sexe et les types de cellules. Les valeurs représentent les coefficients de régression (SE) et correspondent à la différence d'âge au pic/rebond (en jours) ou d'IMC au pic/rebond (en kg/m²) par augmentation d'une semaine de l'accélération de l'âge gestationnel brut ou résiduel à la naissance. ^a L'accélération de l'âge gestationnel brut (en semaines) a été obtenue en soustrayant l'estimation clinique de l'âge gestationnel de l'âge gestationnel par méthylation de l'ADN. ^b L'accélération résiduelle de l'âge gestationnel (sans unité) a été calculée à partir des résidus d'un modèle de régression de l'âge gestationnel de la méthylation de l'ADN sur l'âge gestationnel clinique.

Résumé

L'évolution de l'adiposité de l'enfant, généralement observée grâce à la courbe d'indice de masse corporelle (IMC), est marquée par deux périodes principales : le pic et le rebond d'adiposité. L'IMC au pic et l'âge au rebond d'adiposité ont été reconnus comme facteurs prédictifs importants du risque de surpoids ou d'obésité plus tard dans l'enfance et à l'âge adulte. Si des facteurs associés à ces paramètres clés de la courbe d'évolution de l'IMC ont été déjà identifiés dans la littérature, la compréhension de ce phénomène physiologique reste encore partielle. D'après le concept des origines développementales de la santé, la dynamique de la courbe d'IMC pourrait en partie trouver son origine en période périnatale.

Ce travail de thèse avait pour objectif d'analyser les facteurs d'exposition et les marqueurs biologiques périnataux associés au pic et au rebond d'adiposité des enfants de la cohorte de naissance EDEN, afin d'apporter des arguments en faveur de l'existence d'une potentielle programmation fœtale de la courbe d'évolution de l'IMC et donc du développement du surpoids et de l'obésité tout au long de la vie.

Une fois le rôle des facteurs déjà connus comme le niveau d'études des parents, l'IMC des parents et la susceptibilité génétique à l'obésité, confirmés et pris en compte, nous avons montré qu'un petit poids de naissance et une prise de poids gestationnel élevé étaient associés à un rebond d'adiposité plus précoce. Nous avons également montré que des niveaux élevés de leptine dans le sang du cordon étaient associés à un IMC plus faible au pic et à un âge plus précoce au rebond d'adiposité, ce qui caractérise une courbe d'évolution de l'IMC à haut risque d'obésité ultérieure. L'exposition maternelle élevée au NO₂ pendant la grossesse était associée à un âge au rebond plus tardif chez les filles, après prise en compte de l'environnement urbain alors qu'une exposition élevée aux particules fines était associée à un âge au rebond plus précoce. Chez les garçons, une exposition élevée aux particules fines était associée à un âge au pic plus tardif et à un IMC au pic d'adiposité plus faible. Enfin, nous avons évalué l'accélération de l'âge gestationnel épigénétique à partir de la méthylation de l'ADN du sang de cordon. Cet indicateur était uniquement associé au niveau de la courbe d'IMC au pic et au rebond mais pas à sa dynamique dans une méta-analyse qui incluait l'étude EDEN et la cohorte Génération R.

Ces travaux de thèse ont permis de mettre en évidence de nombreux facteurs périnataux prédictifs des paramètres de la courbe d'IMC des enfants. Ils fournissent des arguments supplémentaires en faveur de l'existence d'une programmation précoce de la courbe d'évolution de l'IMC et de l'obésité ultérieure. Ces résultats soulignent la pertinence et la nécessité d'établir des stratégies de prévention du surpoids de l'enfant basées sur les mille premiers jours de vie.

Mots clés : courbe d'évolution de l'IMC, pic d'adiposité, rebond d'adiposité, croissance, cohorte de naissance.