

# (Pré)diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents obèses : épidémie galopante à dépister par les médecins\*

## ***Introït : le possible couple incestueux des diabètes de types 1 & 2***

**H. Dorchy**

Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (H.U.D.E.R.F.), Bruxelles

### **LE DIABETE DE TYPE 1 RESTE MAJORITAIRE CHEZ LES ENFANTS**

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune menant à la destruction des cellules  $\beta$  et à la dépendance d'une insulinothérapie à vie. En Belgique, il concerne 97 % des enfants diabétiques de moins de 18 ans (2.600 en tout par rapport à 250.000 diabétiques recensés en Belgique dont 200.000 de type 2). L'âge d'apparition est de plus en plus précoce (nouveau pic vers 4-5 ans). L'incidence n'augmente que chez les garçons de moins de 10 ans. D'autres types spécifiques sont rares (MODY, ADN mitochondrial, mucoviscidose, thalassémie, etc.). La symptomatologie est caractéristique : polyuro-dipsie, amaigrissement, fatigue. Après 15 jours, en moyenne, le diagnostic est posé<sup>1</sup> et l'enfant devrait être référé dans un centre de diabétologie pédiatrique conventionné par l'INAMI (13 en Belgique ; 5 en francophonie : 2 à Liège - CHR citadelle et Saint Joseph, 2 à Bruxelles - U.C.L. et H.U.D.E.R.F. et U.C.L. Mont Godinne).

Malheureusement, 800 enfants diabétiques/2.600 sont encore conventionnés dans des centres pour adultes (dérive importante à Charleroi).

### **LE (PRE)DIABETE DE TYPE 2 ET L'INSULINORESISTANCE**

Le diabète de type 2 (DT2) se déclenche lorsque la sécrétion d'insuline est incapable de vaincre l'insulinorésistance (IR) notamment liée à l'obésité. Les marqueurs d'IR sont l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, l'*acanthosis nigricans*, l'hyperandrogénisme ovarien (ovaires micropolykystiques), la stéatose hépatique non alcoolique. Chez les jeunes, le DT2 apparaît principalement à la puberté, favorisé par l'IR physiologique<sup>2</sup>. En Europe, à l'âge pédiatrique, le DT2 n'existait pas il y a 20 ans. Pas une ligne ne lui est

consacrée dans notre traité de diabétologie de près de 700 pages, publié en 1989<sup>3</sup>. En 2008, parmi les quelques 450 enfants diabétiques (< 18 ans) suivis à l'H.U.D.E.R.F., on ne compte que 7 adolescents avec un DT2. Toutefois l'IR est fréquente chez les enfants et les adolescents obèses non encore diabétiques. Le Dr T. Mouraux va définir quand et comment rechercher le (pré)DT2<sup>4</sup>. Tous les pédiatres et les médecins généralistes sont chargés de cette mission lorsque des enfants ou les adultes en surpoids les consultent.

### **LE TISSU ADIPEUX EST UN ORGANES ENDOCRINE COMPLEXE**

L'obésité est désormais de plus en plus considérée comme une maladie inflammatoire responsable de l'IR au niveau du tissu adipeux, des muscles et du foie. La graisse viscérale est un organe endocrine produisant des médiateurs pro-inflammatoires (protéine C-réactive, IL-6, etc.). Parallèlement, les taux de médiateurs anti-inflammatoires (adiponectine, IL-10, etc.) sont abaissés dans l'obésité. Au cours de ces processus inflammatoires, le tissu adipeux est infiltré par des cellules du système immunitaire (macrophages, lymphocytes T, etc.)<sup>5</sup>. Ces mécanismes contribuent à la comorbidité de l'obésité. Mieux les comprendre permettra de définir de nouvelles cibles pour la prévention et le traitement de l'obésité et des désordres qui y sont liés. Le Dr T. Mouraux explore ce nouveau monde de la graisse devenue organe endocrine.

### **LE DT1 ET LE DT2 EN COUPLE INCESTUEUX PARFOIS CACHE**

Jusqu'il y a peu, on n'imaginait pas que les DT1

\* Compte rendu d'une séance interhospitalière de Pédiatrie de l'A.M.U.B. - 04/12/2008 - H.U.D.E.R.F. - modérateur : H. Dorchy.

et 2 puissent se marier. Or, on parle maintenant de DT2 auto-immun<sup>2</sup>... Il s'agit d'un DT1 avec anticorps  $\beta$ -insulaires chez des individus obèses avec IR. On postule que l'obésité, le processus inflammatoire et l'IR participent à l'apoptose des cellules  $\beta$  chez les sujets aux capacités limitées de production d'insuline. Il peut donc y avoir un chevauchement entre les 2 types de diabète. Aux USA et en Europe, chez 15-40 % des sujets étiquetés DT2, on trouve des anticorps  $\beta$ -insulaires caractéristiques du DT1, y compris chez ceux qui ne reçoivent pas d'insuline un an après le diagnostic<sup>2</sup> ! En Belgique, une des hypothèses expliquant l'augmentation de l'incidence du DT1 chez les garçons est le développement du surpoids, ce qui accroît la demande en insuline. L'obésité est donc un lien entre les DT1 et 2<sup>6</sup>.

### TRAITEMENTS MEDICAUX DE L'OBESITE ET DE L'INSULINORESISTANCE

Le Dr W. Burniat constate que l'arsenal médicamenteux de lutte contre l'obésité se réduit (utilisation limitée après l'âge de 12 ans) à l'orlistat (inhibition des lipases) et à la sibutramine (anorexigène), étant donné que le rimonabant (régulation de la balance énergétique via l'inhibition des récepteurs cannabinoïdes CB1) est rejeté par la commission européenne depuis octobre 2008 pour cause de complications neuropsychiques parfois très graves.

Le Dr S. Tenoutasse résume l'intérêt des médicaments qui stimulent la production d'insuline (sulfonylurées, repaglinide) ou contrecarrent l'IR : la très ancienne metformine (agit sur le foie, les muscles, le tissu adipeux et l'intestin en diminuant l'absorption du glucose), seule autorisée en pédiatrie, les thiazolidinediones (augmentent surtout la captation musculaire du glucose), l'amyline (peu intéressante ; diminue le glucagon), les agonistes du *glucagon-like peptide-1* (exenatide : augmentation de la production d'insuline, diminution du glucagon, satiété) ; les

inhibiteurs de la *dipeptidyl peptidase-IV* (sitagliptine et vildagliptine : bloquent l'enzyme qui dégrade le GLP-1).

### TRAITEMENT DIETETIQUE DE L'OBESITE ET DE L'INSULINORESISTANCE

Le miracle thérapeutique médical idéal n'existant pas, l'action préventive et curative du (pré)DT2 repose essentiellement sur l'exercice physique et la diététique. Mme M.-J. Mozin, qui bénéficie d'une expérience de 40 ans, expose les grandes lignes de la gestion alimentaire. La méthode de prise en charge optimale en diététique pédiatrique est individuelle, adaptée à chaque tranche d'âge et à l'environnement social, culturel et familial et comprend différentes étapes. Il n'y a pas de régime fixe. Entre l'anarchie alimentaire et le totalitarisme diététique, il y a la démocratie du bien manger, mais c'est difficile...

### BIBLIOGRAPHIE

1. Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C *et al.* : Manifestations inaugurales du diabétique type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. *Ann Pediatr (Paris)* 1998 ; 45 : 543-8
2. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Klingensmith GJ : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2008 ; 9 : 512-26
3. Czernichow P, Dorchy H : Diabétologie pédiatrique. Paris, Doin, 1989
4. Mouraux T, Dorchy H : Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ? *Arch Pediatr (Paris)* 2005 ; 12 : 1779-84
5. Blüher M : The inflammatory process of adipose tissue. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008 ; 6 : 24-31
6. Viner RM, Hindmarsh PC, Taylor B, Cole TJ : Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of type 1 diabetes : findings from a longitudinal national birth cohort. *Diabet Med* 2008 ; 25 : 1056-61

---

## ***Le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents obèses. Quand et comment le rechercher ?***

**T. Mouraux**

Clinique de Diabétologie, H.U.D.E.R.F.

---

### LE DIABETE DE TYPE 1, LE (PRE)DIABETE DE TYPE 2, LEURS COMPLICATIONS

Les diabètes sucrés (types 1 et 2) touchaient 250 millions de personnes en 2007, soit 5 à 6 % de la population mondiale (données de l'*International Diabetes Federation*). On prédit 380 millions en 2025. Le diabète de type 2 (DT2) représente 90 à 95 % de

tous les diabètes dans les pays industrialisés. En Belgique, 2,5 % de la population a un diabète connu dont 50.000 sujets avec un diabète de type 1 (DT1) et 200.000 avec un DT2. En outre, 200.000 personnes obèses ont un diabète de type 2 non diagnostiqué.

Dans le monde, chaque année, 70.000 enfants de moins de 14 ans inaugurent un DT1 ( $\pm$  200/jour).

D'après le Registre Belge du Diabète, l'incidence du DT1 dans la tranche d'âge 0-15 ans est  $\pm 15/100.000$ . L'accroissement de l'incidence, au cours des 20 dernières années est enregistré uniquement chez les garçons de moins de 10 ans. On ignore la prévalence du DT2 à l'âge pédiatrique. Elle dépasse celle du diabète de type 1 dans certaines régions des Etats-Unis d'Amérique. A l'H.U.D.E.R.F. où nous suivons près de 450 enfants diabétiques de moins de 18 ans, 7 patients ont un DT2 (1,5 %) dont 6 diagnostiqués depuis 2007.

Le DT2 est précédé par une phase d'intolérance glucidique qui elle-même suit une période d'insulinorésistance (IR) au cours de laquelle les glycémies sont normales au prix d'un hyperinsulinisme important qui va fragiliser les cellules  $\beta$  et conduire au DT2 après des années.

Les complications des DT1 et 2 sont les mêmes (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, maladies cardiovasculaires, etc.), car elles sont secondaires à l'hyperglycémie chronique. Elles sont donc toutes évitables.

Le DT2 peut être précédé par des complications qui signent le «syndrome métabolique». Le diagnostic précoce du stade de (pré)diabète de type 2 est impératif. C'est le rôle des pédiatres et des médecins généralistes.

### **CHEZ QUELS ENFANTS FAUT-IL RECHERCHER UN (PRE)DIABETE DE TYPE 2 ?**

Si l'ethnicité joue un rôle important dans le développement du diabète de type 2 chez les enfants comme chez les adultes (Noirs américains, Japonais, etc.), la prévalence du diabète de type 2 suit celle de l'obésité qui résulte de la diminution de l'activité physique (TV, jeux électroniques, abus de l'automobile) et de la généralisation de la «malbouffe»<sup>1</sup>.

Chez les jeunes avec un surpoids ou obèses (indice de Quételet > percentile 85 ou 95 pour l'âge et le sexe), il faut identifier une IR, une intolérance glucidique ou un diabète de type 2 qui peut évoluer de façon sournoise pendant des années.

L'anamnèse familiale répertorie des cas de diabète type 2 chez les apparentés au premier ou au deuxième degré, dans près de la moitié des cas.

Parmi les facteurs de risque, il faut rechercher l'*acanthosis nigricans*, et le syndrome des ovaires polykystiques, qui s'accompagne d'une hyperandrogénie.

Les diabètes sucrés sont définis par une glycémie supérieure à 126 mg/dl à jeun, et à 200 mg/dl à n'importe quel moment de la journée ou 2 heures après avoir ingéré 1,75g/kg de glucose (maximum : 75 g). On évoque une intolérance glucidique si la glycémie à jeun est > 100 mg/dl et

< 126 mg/dl et si la glycémie mesurée 2 heures après une surcharge glucidique est comprise entre 140 et 200 mg/dl.

Le «syndrome métabolique», qui précède le DT2, est caractérisé chez l'enfant de 10 - 16 ans par une hypertriglycéridémie à jeun > 150 mg/dl, une diminution du HDL-cholestérol < 40 mg/dl, une hypertension artérielle (> P95 pour âge, sexe et taille), un tour de taille > P90 pour âge et sexe<sup>2</sup>. Un hyperandrogénisme (ovaires micropolykystiques), une adrénarchie prématurée, une stéatose hépatique, une inflammation systémique (avec risque accru de maladies cardiovasculaires) peuvent accompagner le syndrome métabolique. Des compléments d'informations sont accessibles dans la bibliographie<sup>1-3</sup>.

### **DIAGNOSTIC DU (PRE)DIABETE DE TYPE 2 ET DE L'INSULINORESISTANCE PAR LE TEST D'HYPERGLYCEMIE PER OS**

Sinha *et al.*<sup>4</sup> ont recherché l'intolérance glucidique et le diabète de type 2 dans une cohorte multi-ethnique de 167 enfants et adolescents obèses (indice de Quételet > 95 pour l'âge et le sexe). Une intolérance au glucose a été diagnostiquée chez près de 25 % des enfants et adolescents obèses, et un diabète de type 2 asymptomatique a été identifié chez 4 % des adolescents. Ils concluent aussi que la glycémie à jeun est un mauvais marqueur d'anomalie glucidique et qu'il faut utiliser le test d'hyperglycémie *per os*.

L'intolérance glucidique résulte d'une insulinorésistance caractérisée par une hyperinsulinémie (insulinémie supérieure à 15  $\mu$ U/ml à jeun, ou > 150  $\mu$ U/ml à n'importe quel moment ou > 75  $\mu$ U/ml après 2 heures d'un test de surcharge orale au glucose). L'insulinorésistance est physiologiquement maximale à la puberté.

La méthode de référence pour évaluer précisément l'IR *in vivo* est le clamp hyperinsulinémique euglycémique, mais la technique est lourde. Plusieurs modèles simples ont été proposés pour mesurer l'insulinosécrétion et la résistance à l'insuline dont le modèle HOMA (*HOMeostasis Model Assesement*) : (insulinémie à jeun (mU/l) x (glycémie à jeun (mg/dl)/18) / 22,5) exprimé en %. Des normes pédiatriques ont été établies par Caponna *et al.*<sup>5</sup>. Le QUICKI (*QUAntitative Insulin-sensitivity Check Index* :  $1 / (\log \text{ glycémie à jeun (mg/dl)} + \log \text{ insulinémie à jeun (mU/l)})$ ) calcule la résistance à l'insuline.

### **INSULINORESISTANCE ET DYSFONCTION DES CELLULES $\beta$**

En dehors de l'insulinorésistance, un dysfonctionnement de la cellule  $\beta$  est évident dès le début du diabète de type 2 : diminution de la riposte insulinaire précoce, même si la seconde phase de la sécrétion d'insuline est souvent augmentée pour ensuite s'affaiblir avec le temps, perte de l'oscillation

sécrétoire, insuffisance de transformation de la pro-insuline en insuline, etc. Cette absence de riposte insulino-précoce après un repas provoque une hyperglycémie postprandiale à laquelle l'insulino-résistance contribue. L'hyperglycémie postprandiale conduit aux complications vasculaires.

Si le déterminisme génétique des anomalies fonctionnelles de la cellule  $\beta$  ne fait plus aucun doute, des facteurs métaboliques acquis peuvent contribuer à sa déchéance. L'hyperglycémie modérée entraîne une diminution des capacités de synthèse de l'insuline (glucotoxicité), alors que l'augmentation des flux d'acides gras libres précipite l'apoptose des cellules  $\beta$  (lipotoxicité).

Il existe une association entre un petit poids de naissance, suivi d'un gain pondéral postnatal rapide, et le développement d'une obésité androïde dans l'enfance, conduisant à une insulino-résistance avec hyperinsulinémie réactionnelle.

Au-delà de l'insulino-résistance documentée, il semble y avoir des groupes à risque de complications (les dosages de l'adiponectine et de la protéine C-réactive ultrasensible permettraient de cibler ces groupes à risque majeur de complications vasculaires) ou à risque d'évolution vers un diabète de type 2 déclaré (la glycémie 1 heure après une surcharge orale en glucose permet de définir des groupes à risque bas, intermédiaire ou haut en présence ou absence de syndrome métabolique). L'IR est la principale cause de maladies cardiovasculaires chez les obèses<sup>6</sup>.

## CONCLUSIONS

Le diabète de type 2 se développe de plus en plus chez des adolescents et même chez des enfants obèses, partout dans le monde. L'obésité est liée à des facteurs génétiques, mais aussi à une alimentation hypercalorique et à une diminution de l'activité physique. Le diabète de type 2 est précédé d'une phase cliniquement silencieuse d'insulino-résistance qu'il faut mettre en évidence pour la corriger car l'IR connaît ses propres complications. Il faut améliorer l'hygiène de vie (alimentation, sport), utiliser éventuellement des médicaments qui agissent sur l'obésité et l'IR.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mouraux T, Dorchy H : Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ? Arch Pediatr 2005 ; 12 : 1779-84
2. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeithler P, Klingensmith GJ : Type 2 diabetes in the child and adolescent. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Pediatr Diabetes 2008 ; 9 : 512-26
3. Zimmet P, Albert KG, Kaufman F *et al.* : The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF report. Pediatr Diabetes 2007 ; 8 : 299-306
4. Sinha R, Fisch G, Teague B *et al.* : Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002 ; 346 : 802-10
5. Caponna R, Giannini C, De Giorgis T *et al.* : Validation of percentiles for insulinosensitivity indexes in healthy Caucasian children. Pediatr Diabetes 2007 ; 8 (Suppl 1) : 38-9
6. Reaven GM : Insulin resistance : the link between obesity and cardiovascular disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2008 ; 37 : 581-601

---

## Les hormones du tissu adipeux

### T. Mouraux

Clinique de diabétologie, H.U.D.E.R.F.

---

### LE TISSU ADIPEUX : UN ORGANES MULTIFONCTIONNEL

L'incidence de l'obésité infantile se développe de façon exponentielle principalement à cause des changements de style de vie<sup>1</sup>. L'insulino-résistance (IR) associée à l'obésité représente un risque majeur de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires dont la prévalence est en progression fulgurante. Le tissu adipeux sert de lieu de stockage des triglycérides (TG) et de relargage des acides gras libres (AGL) et du glycérol en réponse aux variations de la demande énergétique. S'agit-il d'un organe multifonctionnel ou d'un groupe d'organes multiples ? Le tissu adipeux participe à la régulation de l'homéostasie énergétique, au métabolisme glucidique et lipidique, aux complications vasculaires, aux réponses immunitaires.

Il sécrète de nombreuses adipokines biologiquement actives par voie endocrine, par voie autocrine ou paracrine. Leur sécrétion dépend des variations de la masse grasse. Elles jouent un rôle dans l'étiopathogénie ou les complications de l'obésité. Parmi les adipokines les plus étudiées : l'adiponectine, la *protéine C-réactive* (CRP), le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 6 (IL-6), la leptine, la résistine, l'adipsine, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), les AGL, etc<sup>2</sup>.

### ADIPONECTINE : ROLE ANTI-IR ET ANTI-ATHEROSCLEROSE

#### Mécanismes d'action

L'adiponectine est devenue une hormone



incontournable dans la compréhension de l'obésité, de l'insulinorésistance, du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires<sup>3</sup>.

D'une structure monomérique de base, un assemblage se fait en trimères, puis en hexamères jusqu'à des multimères de haut poids moléculaire (*High Molecular Weight* : HMW). La forme adiponectine-HMW est la plus active biologiquement.

La sécrétion de l'adiponectine est réservée au tissu adipeux. Les taux plasmatiques d'adiponectine sont significativement diminués en cas d'obésité, de syndrome métabolique, de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et d'hypertension. Les taux sont plus bas chez l'homme que chez la femme, et varient selon l'ethnicité. Des concentrations abaissées d'adiponectine sont observées dans le suivi de nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin qui prédispose au diabète de type 2. *In fine*, les réductions plasmatiques d'adiponectine existent dans une variété d'états associés à l'IR.

L'effet insulinosensibilisant de l'adiponectine a été décrit une première fois en 2001<sup>3</sup>. Elle diminue le contenu tissulaire en TG par différents mécanismes (*phosphatidylinositol-3 kinase* ou PI-3K, *peroxysome proliferator activated receptor*  $\alpha$  ou PPAR $\alpha$ , adénosine monophosphate kinase ou AMP-kinase ce qui favorise le transport de glucose (GLUT4) sous l'influence de l'insuline). En plus de son effet insulinosensibilisant, l'adiponectine inhibe l'athérosclérose par diminution des cytokines inflammatoires (TNF $\alpha$ , etc.) et suppression de la captation du cholestérol LDL oxydé par les macrophages.

Ses effets sont modulés par l'expression génétique du gène de l'adiponectine et de ses récepteurs.

### Aspects génétiques

Le gène de l'adiponectine est localisé sur le chromosome 3q27, qui est lié au syndrome métabolique et au diabète de type 2. Dans différents groupes ethniques, il existe un polymorphisme du gène, conduisant à une hypo-adiponectinémie et à une IR.

Des anomalies de la multimérisation de l'adiponectine donnent aussi un tableau clinique paradoxal d'hypo-adiponectinémie alors que le dosage plasmatique est normal.

Deux types de récepteurs à l'adiponectine (AdipoR1/AdipoR2) sont présents dans de nombreux tissus, mais de manière prépondérante dans le muscle. La stimulation de ces récepteurs agit positivement sur l'AMP-kinase, le PPAR $\alpha$ , l'oxydation des acides gras, et la captation du glucose. L'hyperinsulinisme diminue l'expression membranaire des récepteurs.

L'hypo-adiponectinémie, retrouvée dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, constitue

un facteur de risque d'IR indépendant de l'indice de Quételet<sup>4</sup>.

### ADIPOKINES INFLAMMATOIRES

Les obèses, qui sont plus enclins à développer un syndrome métabolique et un diabète de type 2, ont des taux sériques plus élevés de marqueurs inflammatoires issus du tissu adipeux, les adipokines inflammatoires : la CRP, le TNF- $\alpha$ , l'IL-6.

La CRP est une protéine de phase aiguë inflammatoire synthétisée principalement par le foie. Sa concentration est augmentée dans l'obésité. Des dosages hautement sensibles de la CRP (CRP-hs) ont été développés de manière à pouvoir détecter des augmentations faibles mais significatives et reproductibles<sup>5</sup>. L'élévation de la CRP-hs est inversement proportionnelle à l'insulinorésistance. Un ensemble grandissant de données appuie le concept que l'inflammation joue un rôle important dans la pathogenèse du diabète de type 2. Une corrélation négative existe entre les taux de CRP-hs et d'adiponectine au niveau du tissu adipeux sous-cutané chez des sujets humains avec une athérosclérose coronaire. Des études ont mis en évidence que des taux élevés de CRP-hs pouvaient être utilisés comme prédicteurs de pathologie cardiovasculaire<sup>6</sup>. Des concentrations augmentées ont été observées chez les diabétiques de type 2 et de type 1<sup>5</sup>. Sur le plan thérapeutique, il a été suggéré d'utiliser les statines et l'aspirine pour diminuer les taux de CRP-hs.

Dans le syndrome des apnées obstructives du sommeil, des taux augmentés de CRP-hs sont retrouvés chez des patients sans maladie cardiovasculaire connue et indépendamment de l'indice de Quételet<sup>7</sup>.

### AUTRES ADIPOKINES

De nombreuses autres adipokines interviennent de manière de plus en plus documentée dans l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2.

#### Leptine

La leptine est sécrétée par le tissu adipeux et agit sur son principal tissu cible, l'hypothalamus. Son taux est proportionnel à la masse des réserves graisseuses de l'organisme. Elle joue son rôle principal dans la perception de la satiété et le contrôle de l'appétit au niveau central.

Au niveau de la cellule  $\beta$ , la leptine inhibe la sécrétion d'insuline. Il existe une boucle de *feed-back*, appelée l'axe adipo-insulaire, où l'insuline augmente la sécrétion de leptine qui en réponse inhibe la sécrétion d'insuline. Une possible leptinorésistance, dans laquelle la boucle est perturbée, serait responsable d'une hyperleptinémie et d'une hyperinsulinémie observées dans le diabète de type 2.

L'hyperleptinémie mesurée chez les obèses pourrait rendre les cellules  $\beta$  plus susceptibles aux effets délétères de la glucotoxicité et conduire à l'apoptose cellulaire.

### Visfatine

La visfatine est sécrétée par le tissu adipeux viscéral. Son expression est augmentée dans l'obésité viscérale et le diabète de type 2. La visfatine présente des effets insulino-mimétiques exercés par une action directe sur le récepteur de l'insuline. Elle a aussi un effet hypoglycémiant en réduisant la libération de glucose hépatique et en stimulant l'utilisation périphérique de glucose. Ces propriétés la rendent intéressante comme agent thérapeutique potentiel.

### Résistine

La résistine est aussi sécrétée par le tissu adipeux viscéral. Les taux plasmatiques de résistine augmentent avec l'obésité. La résistine stimule la sécrétion des cytokines inflammatoires.

### Apeline

L'apeline est sécrétée par les adipocytes en réponse à la nourriture ou à un stimulus insulino-mimétique. Les concentrations plasmatiques d'apeline sont significativement plus élevées chez des individus obèses hyperinsulinémiques. L'origine exacte de cette surproduction de l'apeline reste encore non élucidée, mais elle semble également jouer un rôle dans l'IR. Une équipe française a mis en évidence le rôle de l'apeline dans le transport de glucose par un mécanisme non insulino-dépendant.

### Autres...

Parmi les autres adipokines, on citera la *retinol binding protein-4*, l'adipsine, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, les acides gras libres, ...

## CONCLUSION

La vision devenue obsolète du tissu adipeux en tant que simple dépôt des réserves graisseuses a évolué au cours de cette dernière décennie. Il est reconnu comme lieu de sécrétion d'un nombre toujours croissant d'adipocytokines jouant un rôle important dans le métabolisme lipidique et glucidique, ainsi que dans la biologie des complications vasculaires. Ces effets sont médiés tantôt par de réelles hormones, tantôt par des protéines inflammatoires. L'adiponectine joue un rôle central tant par effets directs que par les possibilités thérapeutiques dont elle est la cible, par ses récepteurs et par toutes les voies de sa stimulation. Dans l'état actuel de nos connaissances, il serait intéressant de doser l'adiponectine et aussi la CRP-hs dans le suivi des patients obèses<sup>2</sup>.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mouraux T, Dorchy H : Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ? Arch Pediatr 2005 ; 12 : 1779-84
2. Mouraux T : Le tissu adipeux : un bout de gras se découvre intelligent. Percentile 2007 ; 12 : 60-5
3. Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev 2005 ; 26 : 439-51
4. Bosshard V, Sériès F : Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil : facteur de risque pour le développement d'un syndrome métabolique ? Med Maladies Métab 2008 ; 2 : 104-9
5. Coulon J, Willems D, Dorchy H : Augmentation de la concentration plasmatique de la protéine C-réactive dans le diabète de l'enfant et de l'adulte jeune. Presse Med 2005 ; 34 : 89-93
6. Ridker PM, Kennekens CH, Buring JE *et al.* : C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000 ; 342 : 836-43
7. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL *et al.* : Variation of C-reactive Protein levels in adolescents. Association with sleep-disordered breathing and sleep duration. Circulation 2005 ; 111 : 1978-84

---

## Traitements médicaux de l'obésité

### W. Burniat

Unité Métabolisme et Nutrition, H.U.D.E.R.F.

---

## DEUX MEDICAMENTS SUR LE MARCHÉ BELGE

Existent actuellement sur le marché, prescriptibles dès l'âge de 12 ans mais non remboursés par l'INAMI, l'orlistat (Xenical® - Roche) et la sibutramine (Reductil® - Abbott). Le rimonabant (Accomplia® - Sanofi-Aventis), prescriptible à partir de 18 ans, est retiré du marché depuis septembre 2008 sur décision de l'*European Medicines Agency* (EMA).

## Orlistat

Il inhibe de manière irréversible l'action des lipases gastriques et pancréatiques, diminuant dès lors l'hydrolyse des triglycérides alimentaires (TG) : 30 % de leur absorption est bloquée. Ce solde demeure dans le bol fécal, y compris une part non mesurée de vitamines liposolubles (ADEK). Outre de nombreuses études réalisées chez les adultes, une seule, importante et multicentrique, a fourni en 2005 des

données significatives chez des adolescents. Chanoine *et al.*<sup>1</sup> ont recruté 539 obèses (Indice de Masse Corporelle - IMC  $\geq$  2 DS au-dessus du percentile 95), âgés de 12 à 16 ans dans 32 centres médicaux aux USA et au Canada. Pendant un an, 357 patients ont reçu 3 x 120 mg par jour d'orlistat et les 182 autres un placebo. Tous ont bénéficié d'une diète modérément hypocalorique, d'un même programme d'activité physique et d'une thérapie comportementale. L'évolution de l'IMC et de la circonférence abdominale (CA) a bénéficié significativement aux sujets du groupe orlistat par rapport à ceux du groupe contrôle (IMC en kg/m<sup>2</sup>: -0,55 *versus* +3,31 ; CA en cm : -1,33 *versus* +0,31). Pas de différence significative entre les deux groupes pour des facteurs de risque associés : pression artérielle, cholestérol (total, HDL, LDL), triglycérides, insuline et glucose (mesurés à jeun et à 120 minutes postprandial). Pas de différence non plus en ce qui concerne le taux sanguin des vitamines liposolubles, normal en fin d'étude dans les deux groupes mais tous les sujets avaient bénéficié de suppléments vitaminés. Sur le plan gastro-intestinal, des effets secondaires fréquents et inconfortables étaient relevés chez les patients «orlistat» : selles huileuses (56,3 %), souillures grasses (29 %), incontinence huileuse (23,3 %), douleurs abdominales (21,9 %), etc. Outre ces inconvénients, on note un taux élevé d'abandons en cours d'étude, et ce dans les deux groupes : 35 % et 36 %. Enfin l'obésité étant une maladie chronique, une étude à 1 an suffit-elle pour estimer la pertinence d'un traitement à long terme ? Ce travail a été financé par Hoffman-Laroche. Le prix actuel du Xenical® sur le marché belge est de 75,85 € pour 84 comprimés de 120 mg, soit 28 jours de traitement. S'il est prescrit, l'orlistat doit être accompagné d'une alimentation équilibrée réduisant les excès de lipides (prescription classique) et de suppléments vitaminés (lesquels et combien ?).

### Sibutramine

De la famille des amphétamines, cet anorexigène, agissant au niveau de l'hypothalamus, inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine libérées dans la fente synaptique par le neurone émetteur. Outre de nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses négatives telles que décrites par Daubresse *et al.* en 2005<sup>2</sup>, la sibutramine a souvent comme effets secondaires une sécheresse de la bouche, de la constipation, de l'insomnie, de l'irritabilité mais aussi, chez 20 % des patients, des effets adrénérgiques avec tachycardie, hypertension diastolique et plus rarement allongement de l'espace QT. Très peu d'études existent chez les moins de 18 ans. Celle de Berkowitz *et al.* en 2003<sup>3</sup> concernait 82 adolescents âgés de 13 à 17 ans, présentant un IMC de 32 à 44 kg/m<sup>2</sup>. Tous bénéficiaient de la même thérapie comportementale, à laquelle étaient associés leurs parents, et d'un même prescrit diététique. Pendant 6 mois, 39 sujets ont reçu un placebo et 43, 10 puis 15 mg de sibutramine par jour. Des mois 7 à 12, tous ont reçu 15 mg de sibutramine. A 6 mois, la diminution

de l'IMC était plus importante dans le groupe «sibutramine» que chez les contrôles : -8,3 % *versus* -4 %. Lorsque ces derniers bénéficièrent à leur tour de sibutramine, la diminution de leur IMC s'accéléra, mais sans rejoindre celle du premier groupe. En fin d'étude, à 12 mois, l'effet thérapeutique s'émoissait et on constatait un regain de poids chez tous les patients. Effets secondaires ? La dose a été réduite en cours d'étude chez 23 patients et le traitement interrompu chez 10 autres. En cause : élévation de la pression artérielle, augmentation significative du rythme cardiaque, arythmies (principalement des extrasystoles ventriculaires). Berkowitz *et al.* conseillent dès lors une utilisation prudente, surveillée et ... encore expérimentale chez les jeunes. Ce travail était financé par Abbott. Nous ne recommandons pas la prescription de la sibutramine (Reductil®) chez les adolescents. Prix du marché : entre 43 € (boîte de 28 comprimés de 10 ou 15 mg) et 75,92 € (boîte de 56 comprimés de 10 à 15 mg).

### Rimonabant

Le rimonabant est une molécule qui bloque spécifiquement les récepteurs cellulaires cannabinoïdes CB1<sup>4,5</sup>. Les récepteurs CB1 sont stimulables par des «endocannabinoïdes», dérivés d'acides gras à longue chaîne qui sont synthétisés *de novo* par le remodelage des phospholipides de la membrane cellulaire post-synaptique et dirigés vers la pré-synapse afin d'inhiber la sécrétion du neurotransmetteur. Dès que leur action n'est plus nécessaire, ils sont inactivés. Il s'agit donc d'une sorte de «*patch*» régulateur, système «silencieux» à l'état de base mais activable à tout moment de manière très transitoire. Cet ensemble «récepteurs CB1/agonistes» est très dispersé dans l'organisme. Il est abondant au niveau du système nerveux central (hypothalamus et système limbique) mais est aussi présent au niveau du tractus gastro-intestinal, des muscles, du foie, du pancréas et du tissu adipeux. Il joue un rôle clé dans la régulation de la balance énergétique. Bloquant spécifiquement les récepteurs CB1, le rimonabant a été considéré comme le nouveau médicament «miracle» de l'obésité et de ses complications. Son administration chez l'adulte obèse réduit significativement à 1 an l'excès de poids, la circonférence abdominale mais améliore aussi la pression artérielle, les taux d'HDL-C, de TG, d'insuline à jeun<sup>6</sup>. Mais des effets secondaires fréquents et parfois graves (agitation, céphalées, troubles du sommeil, agressivité, tendances suicidaires et ... suicides !), ont justifié son retrait du marché.

### CONCLUSION

Il n'existe pas de traitement médicamenteux qui soit prouvé efficace et sans effet secondaire, prescriptible chez les enfants et adolescents obèses de moins de 18 ans. Une amélioration des habitudes alimentaires et du style vie (combattre la sédentarité), est actuellement la seule bonne « recette ».

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J : Effect of Orlistat on weight and body composition in obese adolescents. JAMA 2005 ; 293 : 2873-83
2. Daubresse JC, Cadière GB, Sternon J : L'obésité chez l'adulte : mise au point et prise en charge. Rev Med Brux 2005 ; 26 : 33-42
3. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL : Behavioral therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity. JAMA 2003 ; 289 : 1805-12
4. Ducobu J : Le système endocannabinoïde et la régulation du métabolisme. Rev Med Brux 2005 ; 26 : 159-64
5. Ducobu J, Sternon J : Le rimonabant (Accomplia®), inhibiteur spécifique du système endocannabinoïde. Rev Med Brux 2005 ; 26 : 165-8
6. Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rössner S : Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients : 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005 ; 365 : 1389-97

---

## Traitements médicaux de l'insulinorésistance

### S. Tenoutasse

Clinique de Diabétologie, H.U.D.E.R.F.

---

### DE L'INTERET DE TRAITER LE PREDIABETE DE TYPE 2 ET L'INSULINORESISTANCE

Même s'il n'existe pas de données prospectives, il semble évident que l'apparition précoce d'un diabète expose à un risque accru de complications chroniques et à une espérance de vie diminuée. La prévention nécessitera une prise en charge globale, les traitements seront individualisés, et les objectifs glycémiques clairement définis. Le but est d'éliminer tout symptôme d'hyperglycémie, de promouvoir un poids idéal et d'obtenir une normoglycémie et une hémoglobine glycosylée d« 7 %. L'étude UKPDS (chez des adultes ayant un DT2), démontre que des fluctuations de 1 % de l'HbA1c influent directement sur les complications : +1 %, augmentation de 28 % du risque de décès ; -1 %, diminution de 21 % des complications liées au diabète (-21 % pour les décès, -14 % pour les infarctus myocardiques, -37 % pour les complications microvasculaires)<sup>1</sup>.

Le (pré)diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'action de l'insuline aux niveaux hépatique et périphérique (muscles striés, tissu adipeux). Il s'agit donc d'empêcher la survenue de l'IR ou de la combattre.

### PREVENTION : ACTIVITE PHYSIQUE ET ALIMENTATION

L'activité physique améliore le contrôle de la glycémie, diminue le risque cardiovasculaire, et contribue à la perte de poids et à la sensation de bien-être<sup>2</sup>. Le risque d'avoir un surpoids ou une obésité augmente en cas d'obésité parentale, ce qui témoigne de l'importance de facteurs héréditaires et de la transmission de mauvaises habitudes culinaires. Ceux qui regardent la télévision plus de 2 heures par jour consomment plus souvent des boissons hautement caloriques, biscuits, sucreries, et pain blanc. Chez les adultes, les recommandations sont d'avoir des activités

physiques au moins 150 minutes/semaine, en 3 séances, comme par exemple la gymnastique aérobique<sup>2</sup>.

Le volet alimentaire sera développé par Mme M.-J. Mozin

### MEDICAMENTS AMELIORANT LA SENSIBILITE A L'INSULINE

#### Metformine

La metformine, approuvée depuis 1955 pour le traitement du T2DM chez les adultes, est un biguanide, dont l'action anti-hyperglycémique est médiée par une diminution de la néoglucogénèse, réduisant la production hépatique de glucose et une amélioration de la captation de glucose stimulée par l'insuline dans les muscles et le tissu adipeux. Elle diminuerait aussi la résorption du glucose au niveau intestinal<sup>3</sup>. De plus, elle peut avoir un effet «anorexigène» favorisant la perte de poids et contribuerait à la diminution des taux de LDL-C et triglycérides<sup>4</sup>. La metformine a aussi un rôle thérapeutique pour les ovaires polykystiques. Il peut y avoir des effets secondaires digestifs, raison de non-compliance par les patients. L'avantage est une diminution de l'HbA1c sans risque d'hypoglycémie. On peut la prescrire à raison de 2 x 500 mg/jour et augmenter progressivement en fonction de la tolérance digestive jusqu'à 3 x 850 mg/jour. La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Aucun autre agent oral n'est approuvé pour un usage pédiatrique.

#### Thiazolidinediones (TZD)

Les thiazolidinediones (pioglitazone - Actos® ; rosiglitazone - Avandia®) se lient à des protéines nucléaires, activant les récepteurs PPAR $\gamma$  (*peroxysome*



*proliferator-activated gamma receptor*), récepteurs ubiquitaires particulièrement abondants dans le tissu adipeux. Les TZD augmentent la sensibilité à l'insuline dans le muscle, le tissu adipeux et le foie, avec un effet plus grand sur la captation du glucose dans le muscle que les biguanides. Les effets secondaires décrits sont : œdème, prise de poids, anémie, risque de pathologies cardiaques, et hépatotoxicité (ayant abouti au retrait du marché de la première TZD : troglitazone). Le premier essai (rosiglitazone 4 mg 2 x par jour *versus* metformine 2.000 mg par jour) incluant 195 enfants obèses avec DT2 n'a pas montré de différence significative sur la diminution de l'HbA1c entre les 2 groupes, le groupe sous rosiglitazone prenant 3 kg, à l'issue des 24 semaines de l'étude. Chez l'adulte, une combinaison rosiglitazone/metformine est efficace : diminution de l'HbA1c de 11,8 % à 7,8 % après 24 semaines chez 190 patients peu compliants au départ de l'étude<sup>5</sup>.

## MEDICAMENTS SECRETAGOGUES

### Sulfonylurées

Les sulfonylurées (glibenclamide - Daonil®, glicazide - Diamicon®, glimepiride - Amarylle®) augmentent la sécrétion d'insuline, via liaison sur le récepteur spécifique des cellules  $\beta$ , SUR1, et peuvent être utiles en cas de fonction résiduelle des cellules  $\beta$ . Les effets secondaires majeurs sont la longue durée d'action avec les risques d'hypoglycémie et la prise de poids (peu souhaitable en cas d'obésité). Les premières données concernant les résultats sur l'amélioration de l'HbA1c, par rapport à la metformine<sup>5</sup> sont non convaincantes. Le glibenclamide est aussi utilisé pour la forme néonatale de diabète due à une mutation du gène KCNJ11.

### Analogues de la meglitinide

Comme la repaglinide - Novonorm® ou la nateglinide - Starlix®, ils augmentent la sécrétion d'insuline via l'activation des canaux calciques voltage-dépendant des cellules  $\beta$  en contrôlant plus spécifiquement les fluctuations glycémiques postprandiales. Les avantages sont la prise lors des repas et moins d'hypoglycémies.

### Analogues de l'incrétine ou incrétinomimétiques

Les analogues de l'incrétine (exenatide - Byetta®) sont des analogues du GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*) qui stimulent la sécrétion d'insuline induite par le glucose (pas de risque d'hypoglycémie) tout en bloquant la sécrétion de glucagon. Ils auraient un effet trophique sur les cellules  $\beta$ . Le GLP-1 est rapidement dégradé par la *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) tandis que l'exénatide est résistant. Il est injecté par voie sous-cutanée 2 x/jour). On observe une amélioration de l'HbA1c et une perte de poids<sup>4</sup>. Il n'existe aucune donnée pédiatrique.

## Agents inhibiteurs de la DPP-IV

Les agents inhibiteurs de la DPP-IV (sitagliptine - Januvia®), ou inhibant sa dégradation (DPP-IV *inhibitor*, vildagliptine - Galvus®) sont séduisants, car ils augmentant la concentration de GLP-1, mais aucune donnée pédiatrique n'est disponible.

## Inhibiteurs de la glucosidase

Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase (acarbose - Glucobay®) réduisent l'absorption des hydrates de carbone au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle. Toutefois, les flatulences fréquentes qui s'en suivent ont un effet dissuasif sur l'adhésion au traitement.

## Insuline

L'insuline peut être indiquée malgré l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline ; de relatives petites doses d'insuline s'avèrent efficaces. Un analogue de l'insuline longue durée (insuline détémir - Levemir®, glargine - Lantus®) peut être satisfaisant sans adjonction d'insuline lors des repas ; les effets secondaires étant l'hypoglycémie, assez rare dans le DT2, et la prise de poids.

## Amyline

L'amyline, hormone co-sécrétée avec l'insuline par les cellules  $\beta$ , diminue la synthèse du glucagon et ralentit la vidange gastrique. Elle s'administre en sous-cutané 4 x/jour et n'apporte pas d'avantage par rapport à l'insuline ; de plus, aucune étude n'est rapportée chez les enfants avec DT2<sup>5</sup>.

## CONCLUSION

La prise en charge des patients avec un DT2 en pédiatrie doit aussi comprendre le dépistage des complications (et leurs traitements) comme pour les enfants avec un DT1 (recherche de microalbuminurie, angiographie rétinienne, vitesses de conduction<sup>6</sup>). De plus, le (pré)DT2 s'accompagne souvent de dyslipidémie, et d'hypertension artérielle qui doivent être traitées. En 2008, pour le traitement de l'IR et du DT2, en dehors de l'augmentation de l'activité physique et de l'équilibration de l'alimentation, seules la metformine et l'insuline sont approuvées pour un usage pédiatrique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA *et al.* : Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405-12
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE *et al.* : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 393-403
3. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH : Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 1552-3

4. Libam IM, Arslanian SA : Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm Res* 2007 ; 67 : 22-34
5. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeithler P, Klingensmith GJ : Type 2 diabetes in the child and adolescent. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2008 ; 9 : 512-26
6. Dorchy H : Screening for subclinical complications in young type 1 diabetic patients : experience acquired in Brussels. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 ; 1 : 380-403

---

## **Traitement diététique de l'obésité et de l'hyperinsulinisme**

**M.-J. Mozin**

Unité de Diététique, H.U.D.E.R.F.

---

### **PREMIERS CONTACTS ET ANAMNESE DIETETIQUE**

Le comportement alimentaire est l'un des facteurs étiologiques de l'obésité infantile sur lequel il est possible d'agir. Le succès du traitement diététique est conditionné au respect de plusieurs étapes visant à aider l'enfant et sa famille à modifier les habitudes alimentaires et le mode de vie de manière telle que ces comportements sains soient considérés comme normaux. Chez l'enfant de moins de 12 ans, en surcharge pondérale modérée, de degré 1 sur la courbe de corpulence de Rolland-Cachera<sup>1</sup>, les mesures proposées visent à stabiliser le poids. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) diminue progressivement puisque la croissance staturale se poursuit. Cette mesure est insuffisante en cas d'obésité sévère, de degré 2 sur la courbe de corpulence, ou bien chez l'adolescent en fin de croissance. La méthode de prise en charge optimale en diététique pédiatrique est individuelle, adaptée à chaque tranche d'âge et à l'environnement social, culturel et familial et comprend différentes étapes (tableau). La première consultation est consacrée au relevé de données anamnestiques et à l'explication des modifications proposées par une éducation nutritionnelle adaptée. L'évaluation de la motivation des enfants est indispensable puisque certains sont présentés sans explications, sans leur consentement et ne manifestent aucune envie de modifier leurs comportements actuels. Il est judicieux d'expliquer les raisons qui justifient sa présence, de la place essentielle qu'il occupe et les bénéfices en termes de bien-être qu'il peut en attendre. Il faut considérer la possibilité d'une prise en charge ultérieure parce que la contrainte d'un suivi immédiat serait inutile et sans doute un facteur aggravant. En lui permettant ce refus, on lui offre la part de liberté indispensable au succès à long terme. Il convient dans tous les cas de déculpabiliser le jeune patient puisque plusieurs facteurs sont totalement indépendants de son propre comportement. La prise en charge des enfants et adolescents obèses demande l'analyse des comportements alimentaires habituels depuis l'historique de la période prénatale jusqu'à la fin de la première année de vie. L'âge et les circonstances du début de la prise de poids excessivement rapide sont précisés. Les questions concernent ensuite la place de l'enfant dans la fratrie et les antécédents familiaux

vasculaires. L'entretien porte ensuite sur la scolarité, les loisirs ; les données concernant la durée et la qualité du sommeil ainsi que les éventuelles parasomnies et symptômes suggérant des apnées durant le sommeil, sont notés. Nous avons élaboré une grille d'évaluation des comportements comportant 20 *items* portant sur l'activité au domicile (6 points), le sommeil et la fatigue diurne (4 points) et le comportement alimentaire en termes de distribution des repas, de la diversité, de la qualité des repas (10 points). Cette grille est complétée au cours des consultations de suivi de telle sorte que l'évolution staturo-pondérale n'est plus dans ce cas le seul critère d'appréciation des efforts consentis. L'anamnèse alimentaire se pratique à l'aide d'un matériel illustré, élaboré dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX<sup>2</sup>. Il faut tenir compte de la grande variabilité des ingesta d'un jour à l'autre, décrite de longue date chez l'enfant et l'adolescent<sup>3</sup>.

### **PRINCIPES DE BASE DE L'EDUCATION NUTRITIONNELLE**

Un carnet de suivi a été élaboré. Le carnet comprend un tableau qui permet, si l'enfant est d'accord, d'y inscrire l'évolution des paramètres anthropométriques, dont l'IMC.

Le mode alimentaire proposé doit contenir tous les nutriments essentiels à la croissance et assurer la satiété : l'augmentation du volume des repas<sup>4</sup>, l'index glycémique et insulémique<sup>5</sup>, la teneur en calcium<sup>6</sup>, la normalisation de la durée du repas.

Le suivi fait l'objet d'une évaluation des acquis et de la valorisation de toutes les améliorations de comportement reportées sur la grille d'évaluation, ce qui conditionne la poursuite des efforts indispensables à un succès à long terme. Les difficultés apparaissent généralement dans les situations conflictuelles au sein de la famille. Il est souvent utile de proposer à l'enfant de le voir seul, avec l'accord des parents. Les conseils doivent tenir compte des périodes de fêtes et de vacances en proposant des solutions pratiques individuellement adaptées durant les consultations qui précèdent ces événements.

Les résultats de l'efficacité à long terme sont dépendants de la motivation de départ, de la capacité de la famille à modifier définitivement les habitudes de vie et de l'implication de l'équipe de soins qui doit considérer ces jeunes patients avec la même empathie que dans le cas de toute autre maladie chronique.

La meilleure efficacité s'observe lorsque la prise en charge est précoce. Lorsque l'IMC est à peine supérieur au percentile 97 de la courbe de corpulence, il suffit de corriger les habitudes alimentaires et de comportement sans devoir imposer de restrictions.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A : Body mass index variations : centiles from birth to 87 years. Eur J Clin Nutr 1991 ; 45 : 13-21
2. Gauthier-Chelle K, Mennen L, Arnault N, Rigalleau V, Hercberg S, Gin H : Comparison of the diet of self-declared diabetics with non-diabetic patients in the SU.VI.MAX study : did the diabetics modify their nutritional behavior ? Diabetes Metab 2004 ; 30 : 535-42
3. Dartois AM, Quetin C, Lestradet H, Jarrousse MC, Machinot S : Spontaneous diet of normal children from 9 to 16 years of age. Arch Fr Pediatr 1968 ; 8 : 941-53
4. Bell EA, Roe LS, Rolls BL : Sensory-specific satiety is affected more by volume than by energy content of a liquid food. Physiol Behav 2003 ; 78 : 593-600
5. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS *et al.* : Glycemic index : overview of implications in health and disease. Am J Clin Nutr 2002 ; 76 : 266S-73S
6. Parikh SJ, Yanovski JA : Calcium intake and adiposity. Am J Clin Nutr 2003 ; 77 : 281-7

Tableau : Organigramme de la première consultation de diététique pédiatrique.													
1	Vérifier l'avis du médecin traitant, examen médical et mise au point biologique												
2	<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td colspan="2">Motivations</td> <td colspan="2">Déculpabilisation</td> </tr> <tr> <td>↙</td> <td>↘</td> <td>↙</td> <td>↘</td> </tr> <tr> <td>Enfants</td> <td>Parents</td> <td>Enfants</td> <td>Parents</td> </tr> </table>	Motivations		Déculpabilisation		↙	↘	↙	↘	Enfants	Parents	Enfants	Parents
Motivations		Déculpabilisation											
↙	↘	↙	↘										
Enfants	Parents	Enfants	Parents										
3	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Anamnèse</b></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td>Personnelle</td> <td>Familiale</td> </tr> <tr> <td> <b>Antécédents</b> : Evolution alimentation depuis la naissance et pathologies (tolérance digestive, maladies avec implications alimentaires)  <b>Scolarité</b> : performances et intégration  <b>Loisirs et activités physiques</b>            Caractéristiques du <b>sommeil</b>  <b>Anamnèse alimentaire</b> :            - aspect qualitatif, quantitatif            - structure et lieu des repas         </td> <td> <b>Composition</b> de la famille   <b>Place dans la fratrie</b>   <b>Antécédents médicaux</b> : parents, fratrie   <b>Profession et disponibilité</b> des parents         </td> </tr> </table>	<b>Anamnèse</b>		Personnelle	Familiale	<b>Antécédents</b> : Evolution alimentation depuis la naissance et pathologies (tolérance digestive, maladies avec implications alimentaires) <b>Scolarité</b> : performances et intégration <b>Loisirs et activités physiques</b> Caractéristiques du <b>sommeil</b> <b>Anamnèse alimentaire</b> : - aspect qualitatif, quantitatif - structure et lieu des repas	<b>Composition</b> de la famille  <b>Place dans la fratrie</b>  <b>Antécédents médicaux</b> : parents, fratrie  <b>Profession et disponibilité</b> des parents						
<b>Anamnèse</b>													
Personnelle	Familiale												
<b>Antécédents</b> : Evolution alimentation depuis la naissance et pathologies (tolérance digestive, maladies avec implications alimentaires) <b>Scolarité</b> : performances et intégration <b>Loisirs et activités physiques</b> Caractéristiques du <b>sommeil</b> <b>Anamnèse alimentaire</b> : - aspect qualitatif, quantitatif - structure et lieu des repas	<b>Composition</b> de la famille  <b>Place dans la fratrie</b>  <b>Antécédents médicaux</b> : parents, fratrie  <b>Profession et disponibilité</b> des parents												