

L'obésité, une maladie endocrinienne

Die deutsche Fassung dieses Artikels wird folgen

Durant la décennie écoulée, l'index de masse corporelle (BMI) de la population pédiatrique a considérablement augmenté, conduisant un nombre croissant d'enfants et d'adolescents vers une obésité majeure. L'obésité est ainsi devenue un problème épidémiologique et de santé publique, à tel point que la situation semble sans issue et désespérante pour le pédiatre régulièrement confronté à des patients en excès pondéral.

Mais l'obésité infantile est bien plus qu'un simple facteur de risque. Elle présente toutes les caractéristiques d'une maladie endocrinienne: contrôle central, production hormonale par un tissu effecteur, tissus cibles et système de rétrocontrôle.

Le tissu adipeux: un organe endocrine

Les régions thalamique et hypothalamique possèdent un certain nombre de zones régulatrices de la balance énergétique, en particulier le noyau arqué¹⁾. Selon la nature du stimulus central ou périphérique, le neuropeptide Y (NPY) ou la promélanocortine (POMC) sont activés. Le premier accroît la prise alimentaire et diminue la dépense énergétique alors que la seconde a un effet inverse sur la prise alimentaire et la dépense énergétique. L'effet du POMC est encore antagonisé par l'agouti-related protein, qui agit dans le même sens que le NPY.

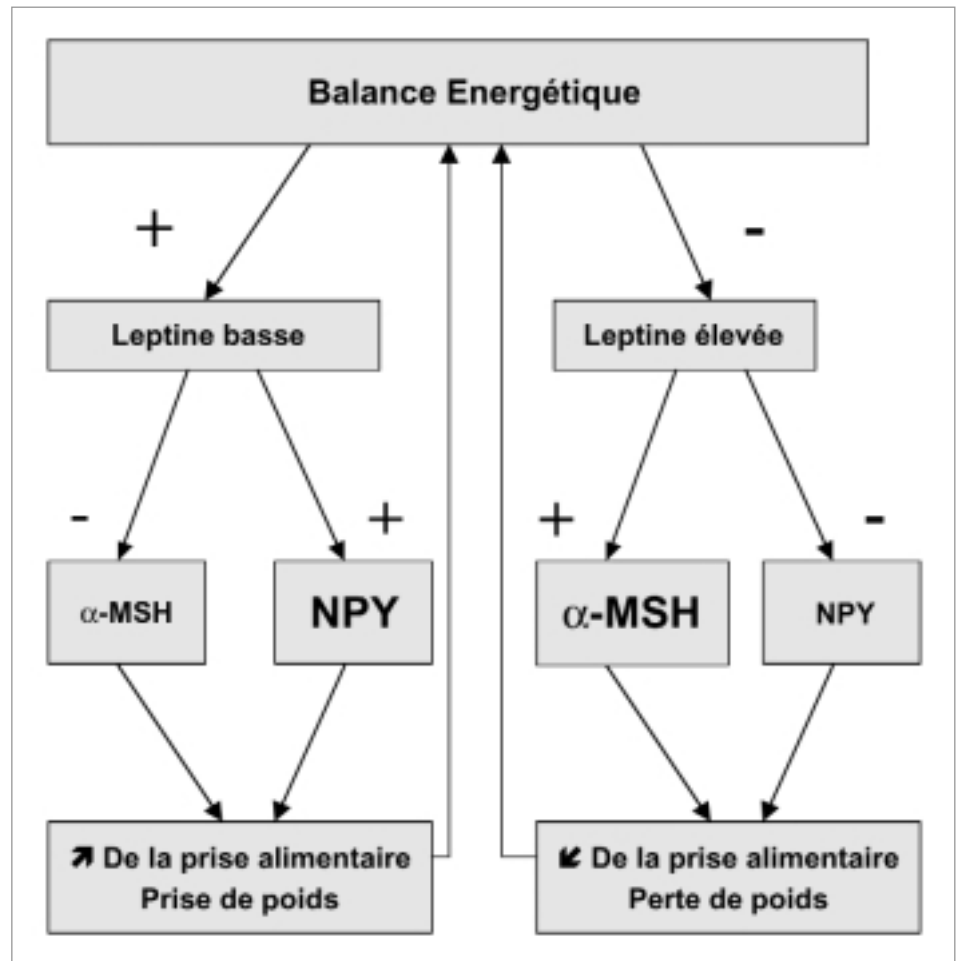
L'étude de ces systèmes a permis de découvrir l'existence d'une cytokine qui allait profondément modifier la perception de l'obésité: la leptine. Elle devenait le chaînon manquant entre le SNC et l'adipocyte,

désormais promu à une fonction autre que celle de stock de graisse. Cette hormone est essentiellement produite par le tissu adipeux et dans une moindre mesure par l'ovaire et le SNC²⁾. Son taux circulant augmente parallèlement à la masse grasse.

Elle possède une action centrale en diminuant l'appétit et une action périphérique. Au niveau du SNC, elle module la production de NPY, agit sur l'axe gonadique et

corticotrope (tableau 1). De plus la leptine est l'un des éléments susceptible de modifier la sensibilité centrale aux œstrogènes, permettant l'amorce de la puberté. Un bon exemple de cet effet a été démontré par l'emploi de leptine recombinante, dont l'utilisation a dû être interrompue en raison de l'augmentation de la production des gonadotrophines chez une patiente prépubère³⁾. Chez la femme adulte, la leptine a une effet sur la fertilité confor-

Tableau 1: **Modèle de régulation de la balance énergétique via la leptine et le SNC¹⁾**



tant d'une certaine manière l'hypothèse de Frisch, qui postulait une relation entre composition corporelle et le cycle menstruel⁴.

Outre ces actions sur le SNC, la leptine a une action périphérique importante, comme en témoigne la présence de récepteurs dans divers organes, foie, muscle, gonades etc.⁵. Elle module l'emploi des nutriments de manière variable selon le tissu concerné. Au niveau de l'adipocyte, elle inhibe le transport du glucose insulino-dépendant, la lipogenèse et la synthèse de glycogène. Ce dernier phénomène est également affecté dans le foie, mais sans modification de l'affinité du récepteur à l'insuline. D'autre part, elle exerce une action sur le muscle, une diminution de la lipogenèse et du transport non insulino-dépendant du glucose. Sur le plan énergétique, la leptine provoque une modification de l'utilisation des substrats dans le tissu musculaire. Elle privilégie l'oxydation des graisses dans le principal tissu producteur d'énergie. Par ces actions complexes, elle participe de manière active à la diminution de la sensibilité à l'insuline, telle qu'elle peut être rencontrée chez le patient obèse.

Le tissu adipeux est bel et bien au centre d'un système hormonal complexe qui influence de manière significative la masse grasse et régule l'emploi des différents nutriments. La reconnaissance de cet axe ne doit pas nous faire oublier l'existence d'autres peptides produits par l'adipocyte, dont la signification est encore bien souvent source de controverses.

Pathologies endocriniennes secondaires

Actuellement les seuls troubles hormonaux clairement démontrés chez les patients obèses sont une **diminution de la sensibilité à l'insuline** des tissus périphériques et un **hyperinsulinisme basal**. Il convient d'être particulièrement prudent dans la recherche de facteurs responsables de ces changements hormonaux. Les modifications des taux circulants de leptine et des différents autres peptides ne nous renseignent guère sur l'origine de ces troubles métaboliques, même s'il apparaît avec une grande probabilité qu'ils participent à la résistance à l'insuline des tissus périphériques^{6,7}. Il se pourrait que le tissu adipeux joue un rôle de pivot dans la genèse de cette résistance et de son expression secondaire dans le muscle et le foie⁸.

Quoiqu'il en soit, les altérations de la production d'insuline et des effets de cette hormone sont des éléments très importants, car elles représentent une première étape réversible vers les complications de l'obésité, diabète type II et maladies cardiovasculaires. A cet égard, il est important de remarquer que l'hyperinsulinémie basale du diabétique type II a une valeur prédictive des complications cardiovasculaires, indépendante des autres données biologiques habituelles⁹.

Types d'obésité

Au-delà de l'espoir que représente la découverte de nouveaux moyens thérapeutiques, la description et la compréhension des mécanismes physiopathologiques de

l'obésité offrent une mise en perspective différente des problèmes des enfants et adolescents obèses auxquels nous sommes quotidiennement confrontés.

Il est possible de définir deux types d'obésité, **l'obésité syndromique** et **l'obésité commune**. Chacune de ces situations présentent certaines caractéristiques intéressantes.

- L'obésité syndromique, consécutive à une atteinte génétique de la production de leptine, d'un déficit des récepteurs de la leptine ou de la mélanocortine (récepteurs MC4) est une forme d'obésité inhabituelle et rare. Elle se traduit par une obésité morbide d'apparition précoce, une hyperphagie, des troubles du comportement et est parfois associée à un hypogonadisme ou à un déficit en hormone de croissance. Il est important d'évoquer ce diagnostic chez un patient présentant de tels symptômes en particulier une obésité morbide et une hyperphagie, conséquence d'un trouble du sentiment de satiété tel qu'il est rencontré dans le syndrome de Prader-Willi. Les moyens habituellement utilisés pour diminuer la prise alimentaire sont inopérants. Il faut dès lors trouver d'autres stratégies thérapeutiques.
- L'obésité commune, dans laquelle les altérations métaboliques décrites précédemment compliquent singulièrement nos possibilités d'intervention sur le poids. Il faut en tenir compte et ne pas imputer ces difficultés à la mauvaise volonté du patient.

Investigations endocriniennes

Actuellement, la compréhension des mécanismes endocriniens sous-jacents ne permet pas encore d'établir une démarche diagnostique systématique. Le dosage de la leptine pourrait apporter quelque renseignement, mais son dosage de routine n'a guère de sens, car si la leptine est probablement un bon marqueur des réserves énergétiques, elle n'a malheureusement pas de valeur pronostique. En effet, l'analyse longitudinale de cohortes d'enfants obèses n'a pas permis de confirmer la valeur prédictive de la leptine basale sur le gain de poids futur¹⁰.

D'autre part, le diagnostic d'obésité dépend d'un critère épidémiologique, Le BMI, qui ne s'appuie sur aucune valeur biologique¹¹. Il est donc très difficile de se prononcer sur la pertinence de l'évaluation des altérations métaboliques reconnues, en particulier en ce qui concerne l'insuline. Malgré tout, l'hyperglycémie provoquée est indiquée dans tous les cas où l'on pourrait suspecter un diabète.

Approche thérapeutique

La compréhension des mécanismes sous-jacents de l'obésité porte l'espoir de développer de nouveaux moyens thérapeutiques. Mais actuellement nous en sommes encore bien loin.

L'approche thérapeutique met bien en évidence l'ambiguïté rencontrée dans l'obésité. D'une part il faut éviter la progression de celle-ci, mais on peine à reconnaître à l'enfant obèse un statut de «malade».

Avant même de proposer le moyen, il serait utile de définir le but recherché: agir sur le symptôme qui définit l'obésité ou sur les altérations métaboliques de la maladie. Tant que ce dilemme ne sera pas réglé, toute démarche thérapeutique demeurera aléatoire. Faute d'éléments biologiques reconnus, son évaluation ne sera guère possible.

Il apparaît toutefois qu'une modification du style de vie, comportement alimentaire et activité physique, joue un rôle important dans la prise en charge des enfants et adolescents obèses.

L'approche nutritionnelle

Il est évident que l'apport énergétique joue un rôle fondamental dans l'obésité. Le temps n'est plus au régime mais à une prise en compte du comportement alimentaire. Il s'agit de diminuer la prise alimentaire en quantité et en fréquence. De ce point de vue, l'analyse du comportement alimentaire de paires de jumeaux dont l'un était obèse est intéressante. Sans surprise, le jumeau obèse mange plus en quantité, plus gras et a une attirance pour les douceurs¹². En agissant en première intention sur ce comportement alimentaire, une réduction de l'apport énergétique est escompté. Une fois ce pas franchi, il devient alors plus facile d'apporter des conseils diététiques de manière à éventuellement manipuler la diète.

L'activité physique

Certaines approches controversées dans la prise en charge de ces situations «habi-

tuelles » d'excès pondéral ont démontré un effet sur les modifications hormonales précédemment décrites. C'est en particulier le cas de l'activité physique. Les études épidémiologiques lui ont conféré un rôle de comportement positif de santé. Mais son effet va bien au-delà de ce simple bénéfice de «bonne santé». L'activité physique est associée à une diminution de l'insulinémie basale, à une amélioration de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. Elle permet également de lutter contre l'effet lipogénique de l'insuline^{13,14}. L'activité physique occupe donc une place non négligeable dans la prise en charge de l'obésité juvénile, pour autant que l'on donne aux patients les moyens physiques de la tolérer.

Conclusion

On ne peut résumer l'obésité infantile à une prévalence ou à un risque. Il s'agit d'une maladie avec des modifications métaboliques précoces qui représente un défi pour l'avenir. Pour les pédiatres, il s'agit d'améliorer et de développer les outils thérapeutiques adaptés à la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent.

Références

- 1) Seeley RJ, Schwartz MW. Neuroendocrine regulation of food intake. *Acta Paediatr* 1999; suppl 428: 58-61.
- 2) Wiesner G, Vaz M, Collier G, Seals D, Kaye D, Jennings G, Lambert G, Esler M. Leptin is released from human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2270-2274.
- 3) Farooqi IS, Jebb S, Langmarck G, Lawrence E, Cheetham C, Prentice A, Hughes J, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999; 341: 879-884.
- 4) Frisch RE, McArthur JW. Menstrual as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*, 1974; 185: 949-951.
- 5) Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obesity* 2002, 26: 1407-1433.

- 6) Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 2002; 50: 1884–1888.
- 7) Savage D, Sewter C, Klenk E, Vidual-Puig A, Considine R, O'Rahilly S, Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001, 50: 2199–2202.
- 8) Smith U. Impaired «diabetic» insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance – is insulin resistance initiated in the adipose tissue. *Int J Obesity* 2002; 26: 897–904.
- 9) Lehto S, Rönnemaa, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 148–155.
- 10) Savoye M, Dziura J, Castle J, DiPietro L, Tamborlane W, Caprio S. Importance of plasma leptin in predicting future weight gain in obese children: a two-and-a-half-year longitudinal study. *Int J Obesity*. 2002, 26: 942–946.
- 11) Reilly, Wilson M, Summerbell C, Wilson D. Obesity: diagnosis, prevention and treatment: evidence based answers to common questions. *Arch Dis Child* 2002, 86: 392–395.
- 12) Rissanen A, Hakala P, Lissner L, Mattlar C, Koskenvuo, Rönnemaa. Acquired preference especially for dietary fat and obesity: a study of weight-discordant monozygotic twin pairs. *Int J Obesity* 2002, 26: 973–977.
- 13) Schmitz KH, Jacobs DR, Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obesity* 2002, 26: 1310–1316.
- 14) Hickner RC, Racette SB, Binder EF, Fischer JS, Kohrt WM. Effects of 10 Days of endurance exercise training on the suppression of whole body and regional lipolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1498–1504.

Michel Cauderay, Vevey

Adresse de l'auteur:

Dr Michel Cauderay
Spécialiste FMH
Endocrinologie et diabétologie pédiatrique
Unité de santé cardiovasculaire
de l'enfant et de l'adolescent (USCAD)
Service de Pédiatrie
Hôpital Riviera
1800 Vevey