

La génération XXL, le nouveau défi du 21^{ème} siècle

Obésité, diabète de type 2 et facteurs de risque cardiovasculaire chez l'enfant et l'adolescent

Marco Janner, Berne

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Durant les dernières 25 années nous assistons, surtout dans le monde occidental, à une augmentation d'allure épidémique du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents (tableau 1).

Surpoids = BMI percentile 90-97
 Obésité = BMI > percentile 97

Tableau 1: Définitions

Cela doit être imputé en grande partie à un manque d'exercice et à de mauvaises habitudes alimentaires, des facteurs génétiques jouant également un rôle. La Suisse n'est pas épargnée par ce phénomène. En Suisse la proportion d'enfants avec surpoids et obèses a augmenté de 6 à 9 fois¹ de 1980 à 2002. Les pédiatres seront donc dans un futur proche confrontés aux conséquences de l'obésité sur la santé. Ainsi, la prévention du diabète de type 2 et des risques cardiovasculaires n'est plus exclusivement du domaine de l'interniste ou du généraliste, mais le pédiatre devra de plus en plus se préoccuper de ce sujet. La prévalence du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent a augmenté de façon dra-

matique durant ces 15 dernières années, surtout aux Etats Unis et en Asie. Alors qu'aux Etats Unis, dans les années 80, la part de diabète de type 2 chez les enfants avec un diabète fraîchement découvert restait stable autour des 4-5%, ce chiffre augmenta jusqu'en 1995 à 15%² et représente actuellement 35-55%³. Au Japon la proportion est même de 80%³. En Europe, probablement en raison des différences ethniques, les chiffres ne sont pas aussi dramatiques et se situent à 1,5-2%³. Une fois adultes, les adolescents obèses ont-ils une morbidité et une mortalité accrue? La Harvard-Growth-Study a examiné la mortalité et la morbidité suite à des maladies cardiaques d'origine coronaire (MCC) et des attaques cérébro-vasculaires (ACV) d'environ 500 adolescents obèses des années 1924-35 à l'âge de 60-70 ans⁴. Le risque relatif d'une MCC était pour les hommes 2.3 et pour les femmes 0.8, pour les ACV les risques relatifs étaient respectivement de 13.2. et 7. Sur fond d'une évolution inquiétante, le but de ce travail est de transmettre une vue d'ensemble du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent et de souligner l'importance des facteurs de risque cardio-vasculaire chez l'adolescent obèse à la lumière d'enquêtes récentes.

Obésité et diabète du type 2: réflexions sur la pathogénèse

Au moyen d'un test de charge au glucose, il a été démontré qu'environ 25% des enfants et adolescents obèses ont une tolérance au glucose diminuée et 4% un diabète de type 2⁵. Les sujets avec une diminution de la tolérance au glucose présentent un hyperinsulinisme, ceux avec un diabète de type 2 n'ont par contre pas d'augmentation de la sécrétion d'insuline en comparaison avec les adolescents normaux. L'hyperinsulinisme de ces patients était l'expression d'une résistance périphérique marquée à l'insuline⁶. En outre les sujets avec une résistance périphérique à l'insuline présentaient une teneur élevée en lipides viscéraux et intra-myocellulaires. La masse grasseuse viscérale et les lipides intra-myocellulaires sont très actifs sur le plan métabolique et on peut spéculer quant à leur rôle direct dans la pathogénèse de la résistance périphérique à l'insuline. En effet, l'apport intraveineux d'acides gras libres chez le sujet sain ayant un poids normal diminue l'activité insulinaire⁷. À partir de la théorie postulant une relation hyperbolique entre sensibilité à l'insuline et sécrétion de celle-ci⁸, on peut facilement concevoir qu'un hyperinsulinisme compensatoire soit l'expression d'une résistance périphérique à l'insuline. Cette même relation implique aussi qu'une diminution progressive de la fonction sécrétoire des cellules mène d'abord à une diminution de la tolérance au glucose et finalement à un diabète de type 2 manifeste⁹.

En simplifiant fortement, on peut résumer en disant que le diabète de type 2 a une pathogénèse en deux temps: d'abord la mobilisation accrue d'acides gras libres à partir du tissu adipeux viscéral et des lipides intra-myocellulaires mène à une résistance à l'insuline qui par compensation provoque un hyperinsulinisme. Ensuite, par la diminution des fonctions sécrétoires des cellules β du pancréas, s'installe une diminution de la tolérance au glucose et un diabète de type 2 (figure 1). Pourquoi finalement la fonction de la cellule β diminue, n'est pas définitivement éclairci.

Clinique du diabète de type 2

Les critères diagnostiques du diabète de type 2 sont résumés dans le tableau 2. Bien que les critères soient clairement définis, dans le

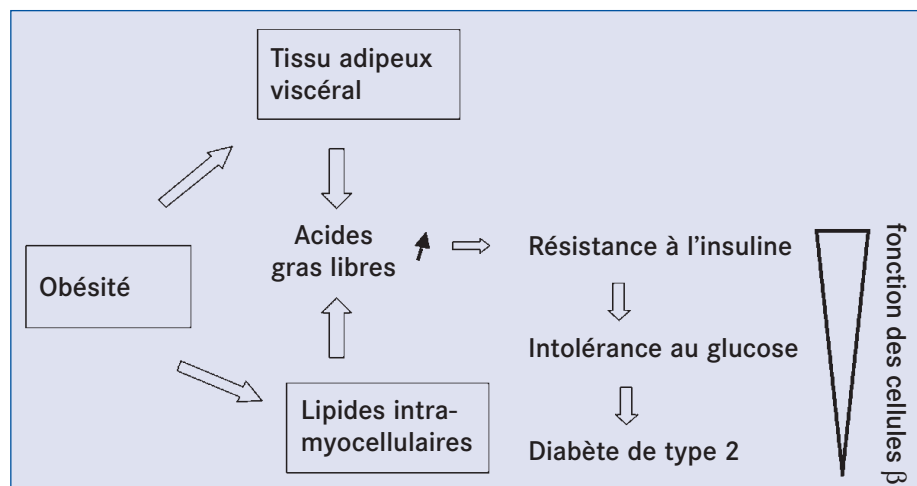


Figure 1: Représentation schématique de la pathogénèse du diabète de type 2

- Glycémie à jeun > 7.0 mmol/l ou glycémie à n'importe quel moment > 11.1 mmol/l (ou valeur à 2 heures du test de tolérance au glucose oral).
 - Exclusion d'un diabète auto-immun (anti-corps GAD, IA₂, anti-îlot et anti-insuline négatifs).
 - Obésité
 - Pas d'augmentation familiale suspecte d'un trouble génétique de la cellule β (MODY)
- Ces critères doivent être présents de façon cumulative.

Tableau 2: Critères diagnostiques du diabète de type 2

cas particulier le diagnostic peut s'avérer difficile. Une étude comparative faite aux USA¹⁰ avec 50 enfants et adolescents avec un diabète soit de type 1, soit de type 2, a montré que clinique et résultats de laboratoire se chevauchaient malgré des différences significatives (tableaux 3a et 3b) et que, dans le cas individuel, une discrimination claire pouvait s'avérer difficile. Il est finalement intéressant de constater que, dans cette étude, le 74% des patients était d'origine afro-américaine et que le rapport filles: garçons était de 1.6:1.

Facteurs de risque du diabète du type 2

Ce n'est sûrement pas par hasard qu'aux Etats Unis et aux Japon les cas de diabète de type 2 représentent respectivement 50% et 80% des jeunes diabétiques nouvellement découverts, alors qu'en Suisse et dans d'autres pays européens comparables ce ne sont que quelques pourcents. En fait l'appartenance ethnique est un facteur de risque pour l'apparition d'une résistance à l'insuline. Ainsi les enfants obèses d'origine afro-américaine ont une sensibilité à l'insuline moindre que les enfants d'origine anglo-américaine avec le même BMI¹¹. Le syndrome des ovaires polykystiques¹², une anamnèse familiale positive pour un diabète de type 2 chez des parents de premier et deuxième degré¹³ ainsi que le sexe féminin constituent d'autres facteurs de risque pour un diabète de type 2¹⁰. Enfin, une étude finlandaise récemment parue¹⁵ a démontré qu'un poids de naissance élevé, un ralentissement de la croissance durant les 5 premières années de vie et une prise de poids excessive pendant les 3 premières an-

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Douleurs abdominales	46	33
Vertiges	15	33
Céphalées	33	43
Nycturie	71	65
Polydypsie	96	85
Polyphagie	69	60
Polyurie	94	88
Troubles visuels	17	20
Perte de poids	71*	40*
Acanthosis nigricans	0**	86**

BMI des patients avec diabète du type 1 $20 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$, BMI des patients avec diabète du type 2 $35 \pm 1.1 \text{ kg/m}^2$. * $p < 0.005$, ** $p < 0.001$. Adapté d'après référence¹⁰.

Tableau 3a: Clinique au moment du diagnostic chez 50 adolescents avec un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 fraîchement découverts

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	
HbA1c (%)	11 ± 0.5	11 ± 0.6	> .10
Glycémie (mmol/l)	30.8 ± 2.8	18.8 ± 1.3	< .001
Insuline (pmol/l)	86 ± 35	775 ± 287	.02
C-peptide (ug/l)	0.8 ± 0.2	4 ± 1.0	.02
Corps cétoniques dans l'urine (+/+++)	56%	18%	.001

Toutes les valeurs à l'exception des pourcentages de patients avec corps cétoniques dans l'urine sont indiquées en valeurs moyennes \pm SD. Adapté d'après la référence¹⁰.

Tableau 3b: Résultats de laboratoire au moment du diagnostic chez 50 adolescents avec un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 fraîchement découverts

nées de vie représentent une constellation associée à un risque élevé d'obésité de diabète de type 2 à l'âge adulte.

Un résumé des facteurs de risque pour le diabète de type 2 se trouve dans le tableau 4.

- Anamnèse familiale positive pour diabète de type 2 chez des parents de premier et deuxième degré
 - Ethnie: Africains, Asiatiques, Amérindiens du nord et du sud, région méditerranéenne
 - Syndrome des ovaires polykystiques
 - Sexe féminin
 - Etat après RCIU* ou macrosomie néonatale (particulièrement si BMI élevé avant la 6ème année)
- *Retard de croissance intra-utérin

Tableau 4: Facteurs de risque de diabète de type 2

Dépistage du diabète du type 2

La prévention étant une des tâches principales du pédiatre de premier recours, il est important de rechercher, sans engager de trop grands frais, une diminution de la tolérance au glucose, un diabète de type 2 ou un syndrome métabolique chez les enfants ayant un risque élevé pour l'un de ces troubles (tableau 5). Comme examen de dépistage, il est utile de doser, dans un échantillon de sang prélevé le matin à jeun, les paramètres suivants: glucose, insuline, cholestérol, cholestérol HDL, cholestérol LDL, triglycérides, ASAT, ALAT et TSH. En présence d'une anamnèse familiale positive pour la goutte, on dosera en plus l'acide urique. Les dosages du glucose et de l'insuline permettent de calculer l'index HOMA (tableau 6), un bon indicateur pour la résistance à l'insuline. Un indice supplémentaire pour la résistance à l'insuline est une valeur de l'insuline à jeun dépassant 15 mU/ml.

- Tous les enfants obèses, âgés de plus de 10 ans ou ayant commencé la puberté
- Tous les enfants avec surpoids répondant à > 2 des critères suivants:
 - Anamnèse familiale positive pour diabète de type 2 chez des parents du premier et deuxième degré
 - Ethnie: Africains, Asiatiques, Amérindiens du nord et du sud, région méditerranéenne
 - Syndrome des ovaires polykystiques
 - Acanthosis nigricans
 - Hypertension artérielle
 - Dyslipidémie

Adapté d'après la référence⁹⁾.

Tableau 5: Dépistage du diabète de type 2

$$\text{HOMA} = (\text{G})^* \times (\text{I})^{**} / 22.5$$

* Glycémie en mmol

** I; Insuline en mU/L

La valeur HOMA dépend de l'âge et du stade pubertaire. Il faut par contre considérer une résistance à l'insuline à tout âge en présence d'une valeur HOMA au-dessus de 4.0.

Tableau 6: HOMA (homeostatic model assesment)

Actuellement aucun consensus n'a été trouvé concernant l'indication à un test de tolérance au glucose. Celui-ci est sûrement indiqué si la valeur du glucose à jeun dépasse 5,5 mmol/l.

Traitement du diabète du type 2

Lorsque sur la base des examens de dépistage nous suspectons un diabète de type 2, la marche à suivre c'est à dire, asseoir le diagnostic et mettre en route le traitement, devrait être discutée avec le diabétologue pédiatre. D'une part, du point de vue thérapeutique, la modification des habitudes de vie est primordiale, incluant un régime spécifique au diabète et une activité physique régulière. L'obésité étant la cause du diabète de type 2, il faut la normalisation du poids. D'autre part un traitement médicamenteux est indiqué. Le seul médicament anti-diabétique admis jusqu'ici chez l'enfant est la metformine, dont l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent a été documentée dans une étude

de en double-aveugle, randomisée et placebo contrôlée¹⁷⁾. À partir de valeurs pour le glucose à jeun dépassant les 14 mmol/l, l'indication au traitement par insuline est posée. Ce traitement doit également être envisagé lorsque, malgré un dosage maximal de metformine, le taux de glucose sanguin reste insatisfaisant.

Le syndrome métabolique

En 1988 Gerald Reaven décrit l'association intolérance au glucose, hypertension, triglycérides élevés et cholestérol HDL bas sous le nom de syndrome X¹⁸⁾. Il reconnut également qu'une résistance à l'insuline était à la base de ces anomalies et qu'elles étaient accompagnées d'un risque élevé d'une maladie coronarienne:

«(...) cluster of metabolic abnormalities due to insulin resistance and associated with an increase in coronary artery disease.»

Bien qu'il n'existe pas de définition consensuelle du syndrome métabolique chez l'enfant, cette entité est reconnue chez l'enfant et l'adolescent obèses. Elle sert de modèle pathophysiologique expliquant l'association obésité - résistance à l'insuline - dyslipidémie et risques cardiovasculaires aussi chez l'adolescent (tableau 7).

Risques cardio-vasculaires chez l'enfant et l'adolescent obèses

Les enfants et adolescents obèses ne sont pas seulement exposés à un risque nettement plus élevé de diabète de type 2, mais apparemment aussi, dans le cadre du syndrome métabolique, à des risques cardio-vasculaires accrus. La Bogalusa-Heart-Study qui court depuis plus de 30 ans, montre que les enfants avec un BMI au-dessus du percentile 85 ont un risque clairement élevé pour tous les facteurs de risque cardio-vasculaire connus chez l'adulte. Ainsi, les risques relatifs pour l'hyperinsulinisme, l'hypertension systolique et l'hypertriglycidémie étaient respectivement de 12.6, 4.5 et 7.1²¹⁾. Ceci a apparemment aussi des conséquences directes sur l'épaisseur mesurée par échographie de la media-intima carotidienne, qui représente une méthode validée, non invasive, pour évaluer le risque de MCC chez l'adulte. Chez les jeunes adultes de la cohorte Bogalusa, un BMI au dessus du percentile 85 durant l'enfance et un cholestérol-LDL élevé se sont avérés être des facteurs

- Triglycérides > percentile 97
- Cholestérol HDL < 1 mmol/l
- Glycémie à jeun > 5,5 mmol/l
- BMI > percentile 97
- Tension artérielle > percentile 97
- Tour de taille > percentile 97

L'obésité abdominale est un critère essentiel chez l'adulte. Actuellement n'existent pour le tour de taille de l'enfant que des valeurs normales provenant des Etats Unis²⁰⁾. Adapté d'après la référence¹⁹⁾

Présent si > 2 critères

Tableau 7: Le syndrome métabolique de l'enfant et de l'adolescent

de risque significatifs pour un épaississement de la media-intima carotidienne²²⁾.

Résumé

La prévalence de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent a nettement augmenté durant ces 25 dernières années. L'obésité mène à des maladies secondaires importantes comme le syndrome métabolique, caractérisé par une résistance à l'insuline, un hyperinsulinisme compensatoire, une dyslipidémie, une hypertension artérielle et une glycémie à jeun élevée et grevée d'un risque élevé de diabète de type 2 et de maladie coronarienne. Chez les enfants et les adolescents obèses ou présentant un surpoids et des facteurs de risque supplémentaires, devrait être entrepris systématiquement un dépistage du diabète de type 2 et du syndrome métabolique. Le plus important pourtant est d'entreprendre en Suisse une prévention primaire de l'obésité avec des informations d'accès facile d'une part et des conseils spécifiques par les médecins de premier recours et les pédiatres d'autre part. Pour pouvoir corriger précocement les mauvaises habitudes alimentaires et de vie, l'attention devrait être portée particulièrement sur les parents de petits enfants (un à trois ans).

Références

Dr. Marco Janner
 Facharzt für pädiatrische Endokrinologie
 und Diabetologie FMH / Ext. Konsiliararzt
 für pädiatrische Endokrinologie
 Medizinische Kinderklinik
 3010 Bern
marco.janner@bluewin.ch

Correspondance:

Voir texte allemand.