

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 121**

Le syndrome métabolique chez l'enfant  
et l'adolescent obèses :  
Expérience de l'unité P 2A de l'hôpital d'enfants de Rabat

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mr Amine BENAMAR**

*Né le 30 Juillet 1983 à Casablanca*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Syndrome métabolique – Insulinorésistance – Enfant – Adolescent – Dyslipidémie  
– Hypertension artérielle – Obésité - Diabète.

JURY

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. A. GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. A. ALAOUI MDAGHRI**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. H. AIT OUAMAR**

Professeur de Pédiatrie

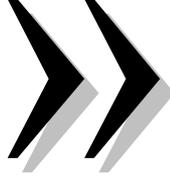
**Mme. A. THIMOU**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعا ولسانا ذاكرا  
وبدنا على البلاء صابرا

# *Dédicaces*

*A mes chers parents*

*Ce travail qui vous est dédié aujourd'hui n'est le fruit que de vos innombrables efforts et sacrifices. Je ne saurais trouver les mots qui conviennent pour vous exprimer tout mon respect, mon estime, et mon amour.*

*Que Dieu, vous garde et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour de bonheur.*

*Au reste de ma famille et à mes amis :*

*Je voudrais vous remercier pour tout le soutien et les encouragements dont vous avez fait preuve.*

# *Remerciements*

*A notre maître et président de jury*

*Monsieur Bentahila Abdelali ,*

*Chef de service*

*et Professeur de Pédiatrie*

*Je vous suis extrêmement reconnaissant pour le grand honneur que  
vous me faites en acceptant de juger et présider cette thèse.*

*Je vous prie, cher maître, d'accepter l'expression de mes plus sincères  
remerciements.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur Gaouzi Ahmed*

*Professeur de Pédiatrie*

*Je tiens à vous témoigner toute ma gratitude de m'avoir offert  
l'opportunité de travailler sous votre encadrement. Je vous remercie  
infiniment pour votre disponibilité et vos conseils précieux,  
Vos grandes qualités professionnelles et humaines, sont pour moi un  
exemple.*

*A notre maître et membre du jury  
Madame Mdaghri Alaoui Asmae  
Professeur de Pédiatrie*

*Permettez d'être énormément reconnaissant et très honoré pour avoir  
bien voulu siéger parmi le jury qui évaluera cette thèse.*

*A notre maître et membre du jury*

*Monsieur Ait Oumar Hassan*

*Professeur de Pédiatrie*

*Veillez trouver le témoignage de mes profonds remerciements pour  
m'avoir accordé l'honneur de bien vouloir juger ce travail.*

*À notre maître et membre du jury*

*Madame Thimou Amal,*

*Professeur de Pédiatrie*

*Je suis très honoré pour avoir bien voulu donner votre accord pour faire partie du jury, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude.*

*A Docteur Iraqi Nezha,  
Résidente en Endocrinologie*

*Je tiens à vous remercier vivement pour avoir eu la gentillesse  
d'accepter de participer à la réalisation de ce travail, et pour tout le  
temps passé à cet effet.*

*A Docteur Touzani Asmae,  
Biologiste*

*Je vous suis reconnaissant pour votre collaboration à cette thèse.*



# Plan



<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

## **REVUE DE LA LITTERATURE**

<b>I- Historique.....</b>	<b>5</b>
<b>II- Définitions.....</b>	<b>7</b>
II.1 Définitions de l'adulte .....	7
II.2 Définitions de l'enfant et l'adolescent.....	9
<b>III- Epidémiologie.....</b>	<b>13</b>
III.1 Prévalence du surpoids et obésité chez l'enfant.....	13
III.2 Prévalence du syndrome métabolique chez l'enfant.....	14
III.3 Prévalence des composants du syndrome métaboliques.....	16
<b>IV. Physiopathologie .....</b>	<b>17</b>
<b>V .Les facteurs de risque de survenue du syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent.....</b>	<b>21</b>
V.1 Groupes à risque selon l'âge, le sexe, l'ethnie et l'obésité .....	21
V.1.1 Impact de l'âge et de la puberté.....	21
V.1.2 L'impact du sexe.....	22
V.1.3 L'impact de l'ethnie .....	22
V.1.4 Impact du degré et du type d'obésité.....	24
V.2 Groupes à risque selon les antécédents personnels .....	27
V.2.1 Impact du poids de naissance.....	27
V.2.1.1 Retard de croissance intra-utérin (RCIU) .....	27
V.2.1.2 Macrosomie+ diabète gestationnel chez la mère.....	28
V.2.2 Impact du mode de vie.....	29

V.2.2.1	Habitudes alimentaires et sédentarité .....	29
V.2.2.2	Impact du tabagisme .....	30
V.2.2.3	Impact du stress .....	30
V.2.3	Autres .....	31
V.3	Impact des antécédents familiaux .....	31
<b>VI.</b>	<b>Complications</b> .....	<b>33</b>
VI.1	Complications cardio-vasculaires .....	33
VI.2	Diabète de type 2.....	37
VI.3	Stéatopathies hépatiques non alcooliques .....	38
VI.4	Syndrome des ovaires polykystiques(SOP) .....	40
VI.5	Anomalies de la fibrinolyse et un état-prothrombotique.....	44
VI.6	Hyperuricémie .....	44
<b>VII.</b>	<b>Traitement</b> .....	<b>46</b>
VII.1	Traitement de l'obésité et du surpoids .....	46
VII.1.1	Mesures hygiéno-diététiques.....	47
VII.1.1.1	L'approche diététique .....	47
VII.1.1.2	Activité physique.....	48
VII.1.1.3	Changements de comportement.....	50
VII.1.1.4	Implication de la famille .....	51
VII.1.2	Pharmacothérapie pour la réduction pondérale .....	51
VII.1.3	Chirurgie.....	53
VII.2	Traitement de l'insulinorésistance .....	53
VII.2.1	Mesures hygiéno-diététiques.....	53
VII.2.2	Médicaments .....	54
VII.3	Traitement de la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et de l'intolérance au glucose.....	57

VII.3.1 Traitement de la dyslipidémie .....	57
VII.3.1.1 Traitement du taux du cholestérol HDL (HDL-C) bas et de l'hypertriglycéridémie (TG).....	57
a)Seuils de traitement .....	57
b) modalités de traitement .....	58
VII.3.1.2 Traitement de l'hypercholestérolémie LDL .....	61
a) Valeurs normales et seuil de traitement.....	62
b) Modalités de traitement .....	63
VII.3.2 Traitement de l'hypertension artérielle .....	64
VII.3.3 Intolérance au glucose.....	67
VII.4 Traitement des complications .....	69
VII.4.1 Traitement du diabète de type 2 .....	69
VII.4.2 Traitement des NAFLD.....	71
VII.4.3 Traitement du syndrome des ovaires polykystiques .....	73

## **PARTIE PRATIQUE**

<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>77</b>
<b>I. Population étudiée .....</b>	<b>78</b>
<b>II. Paramètres étudiés .....</b>	<b>78</b>
<b>III. Définition et courbes de l'obésité utilisées .....</b>	<b>79</b>
<b>IV. Définition du syndrome métabolique utilisée.....</b>	<b>80</b>
<b>V. Méthode statistique .....</b>	<b>80</b>

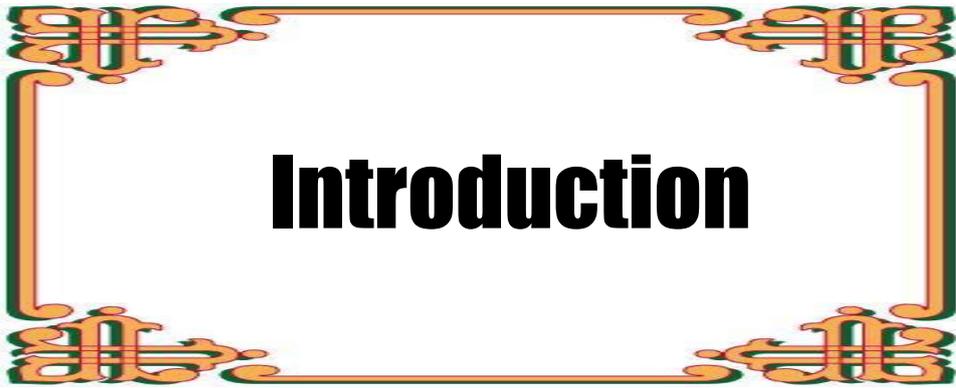
<b>RESULTATS</b> .....	82
<b>I. Caractéristiques de la population étudiée</b> .....	83
I.1 Répartition selon le sexe .....	83
I.2 Répartition selon l'âge .....	83
I.3 Répartition selon l'étiologie.....	84
I.4 Répartition selon le BMI.....	84
<b>II. Résultats sur le syndrome métabolique</b> .....	85
II.1 Prévalence du syndrome métabolique .....	85
II.1.1 Prévalence selon le sexe .....	85
II.1.2 Prévalence selon l'âge.....	86
II.1.3 Prévalence selon l'étiologie.....	87
II.1.4 Prévalence selon le BMI.....	87
II.1.5 Prévalence selon le tour de taille .....	89
II.2 Prévalence des critères du syndrome métabolique, des valeurs élevées du HOMA, du cholestérol LDL, de l'ALAT et de l'acide urique .....	90
II.3 Répartition selon le nombre de facteurs de risques cardio-vasculaires....	92
II.4 Les différentes combinaisons des critères du syndrome métabolique.....	93
II.5 Comparaison entre le groupe avec syndrome métabolique et celui sans syndrome métabolique .....	94
II.5.1 Comparaison entre les moyennes des variables quantitatives.....	94
II.5.2 Comparaison entre les prévalences des variables qualitatives .....	95

<b>DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>96</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>121</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>123</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>130</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>160</b>

## **ABBREVIATIONS**

<b>AAP</b>	: American Academie of Pediatrics
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>ALAT</b>	: Alanine Aminotransférase
<b>BMI</b>	: Body Mass Index
<b>CETP</b>	: Cholesterol Ester Transfer Protein
<b>CRP</b>	: Protéine C Réactive
<b>EGIR</b>	: Groupe européen d'étude de l'insulinorésistance
<b>Hba1c</b>	: Hémoglobine glyquée A1c
<b>HDL</b>	: High Density Lipoproteins
<b>HOMA-IR</b>	: Model Assesment of Insulin Resistance
<b>HGPO</b>	: Hyperglycémie Provoquée Par Voie Orale
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IDF</b>	: Fédération international du diabète
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IL6</b>	: Interleukine 6
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoproteins
<b>NAFLD</b>	: Non-alcoholic fatty liver disease
<b>NASH</b>	: Nonalcoholic steatohepatitis
<b>NCEP ATP III</b>	: National cholesterol Education program Adults Treatment Panel III
<b>NHANES III</b>	: National Health And Nutrition Examination Survey
<b>NHLBI</b>	: National Heart Lung and Blood Institute

<b>NIDDK</b>	: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PAI-1</b>	: plasminogen activator inhibitor 1
<b>PPAR<sub>γ</sub></b>	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor $\gamma$
<b>SOP</b>	: Syndrome des ovaires polykystiques
<b>TG</b>	: Triglycérides
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>TONIC</b>	: Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoproteins



# **Introduction**

Le syndrome métabolique, également connu sous le nom de syndrome X ou encore syndrome d'insulinorésistance, consiste en l'association chez un même individu d'un certain nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire incluant une obésité (abdominale en particulier), une dyslipidémie (élévation des triglycérides et baisse du cholestérol HDL), une hypertension artérielle et une intolérance au glucose. Certains auteurs ont mis en doute l'existence de ce syndrome.

Chez l'adulte, cette pathologie a fait l'objet de plusieurs recherches qui ont démontré qu'elle constitue un important facteur de risque cardio-vasculaire et de survenue de diabète de type 2. Par ailleurs, ce syndrome atteint dans certains pays des proportions alarmistes, à l'image des Etats-Unis où la prévalence est d'approximativement 25% chez les adultes.

Chez l'enfant et l'adolescent, les publications et les travaux se multiplient depuis ces dernières années, bien que leur nombre reste relativement limité par rapport à chez l'adulte.

L'intérêt de traiter ce sujet chez l'enfant et l'adolescent réside d'une part dans l'incidence croissante de l'obésité infantile (facteur de risque important du syndrome métabolique), et d'autre part dans la gravité des complications auxquelles pourraient être exposés les individus atteints de ce syndrome et dont certaines apparaissent parfois à un âge précoce. Ce qui indique que ça sera probablement un problème de santé publique dans de nombreux pays.

A côté du fait qu'il nous semble important de faire le point des connaissances actuelles sur le syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent, nous envisageons à travers ce travail de répondre à 2 objectifs principaux : Le premier c'est de faire, à la lumière de la nouvelle définition

pédiatrique de l'IDF, une étude descriptive de la prévalence et des caractéristiques du syndrome métabolique et de ses composants chez une population à haut risque d'enfants et d'adolescents obèses. Le second objectif est d'établir des recommandations, selon les données de la littérature scientifique, pour la prise en charge de ce syndrome métabolique en consultation pédiatrique (avec notamment la recherche et le traitement de ses complications et l'intérêt de la pharmacothérapie).



**Revue  
de la littérature**

## **I- HISTORIQUE:**

Déjà vers le milieu du XVIII<sup>ème</sup> siècle le médecin et anatomiste italien Morgagni avait remarqué l'association entre l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, l'hyperuricémie et les troubles respiratoires lors du sommeil [1].

2 siècles plus tard, en 1956 le médecin français Jean Vague identifia l'obésité androïde ou abdominale comme étant le facteur le plus souvent associé au diabète et aux maladies cardiovasculaires [1,2,3].

En 1960, grâce à Avogaro et coll, le premier nom utilisé pour évoquer la présence chez un même individu d'un certain nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire a été "le syndrome plurimétabolique"[4].

L'année 1988 constitue un tournant dans la compréhension de ce syndrome, puisque Reaven suggère que ces troubles du métabolisme glucidiques et lipidiques ainsi que de la tension artérielle sont dues à l'insulinorésistance, par ailleurs il proposa le nom mystérieux de "Syndrome X" pour qualifier ces troubles [1]. Un an après Kaplan n'a pas hésité à le dénommer le "quatuor mortel"[5].

En 1998, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) était la première institution majeure à définir ce syndrome métabolique chez l'adulte; la National cholesterol Education program ATP III (NCEP ATP III), le Groupe européen d'étude de l'insulinorésistance (EGIR) et la Fédération international du diabète (IDF) lui ont emboîté le pas respectivement en 2001, 2002, 2005. A noter, que parmi ces définitions de l'adulte citées, uniquement celles de l'OMS et de l'EGIR utilisent l'insulinémie comme critère de diagnostic [6,7,8,9].

Toutefois chez l'enfant et l'adolescent les recherches se faisaient à un rythme beaucoup plus lent, même si on note un regain d'intérêt pour cette tranche d'âge depuis ces dernières années surtout à cause de l'émergence du diabète de type 2 chez l'adolescent. Les résultats retrouvés ont révélé de grandes similitudes avec les données sur l'adulte.

De 1998 à 2006, EARL et coll ont mis en évidence dans la littérature pas moins de 40 définitions pour les enfants et les adolescents dont la plupart étaient des adaptations, par certains auteurs, des définitions de l'adulte (citées précédemment) à cette tranche d'âge (La majorité à partir des critères de la NCEP ATP III de l'adulte, à l'image de celle de Cook et all en 2003 qui a été la plus reprise plus tard par d'autres études)[10,11]. Donc on imagine la difficulté pour comparer les résultats des études avec cette multiplicité de définitions. Mais le problème qui se posait surtout c'était qu'aucune d'entre elles n'a été proposée par une organisation majeure et manquaient donc de reconnaissance. Mais tout récemment en fin 2007, une nouvelle définition de l'IDF du syndrome métabolique spécifique à l'enfant et l'adolescent a vu le jour suite à un consensus d'un panel d'experts appartenant à cette institution internationale, et qui s'inspire largement de celle de l'adulte (citée auparavant). Elle constitue par conséquent jusqu'à maintenant la seule définition pour l'enfant et l'adolescent émanant d'une organisation majeure [12].

## II- DEFINITIONS

### II.1 Définitions de l'adulte

Comme la plupart des définitions du syndrome métabolique de l'enfant sont des adaptations des critères proposés chez l'adulte, il nous paraît important d'en rappeler les principales:

**Tableau 1: Les critères retenus dans les principales définitions du syndrome métabolique chez l'adulte**

	<b>OMS [7]</b>	<b>NCEP ATP III[8]</b>	<b>EGIR[6]</b>	<b>IDF[9]</b>
<b>Obésité</b>	IMC>30 kg/m <sup>2</sup>	Non	Non	Non
<b>Morphotype</b>	TT/TH>0,90 H TT/TH>0,85 F	TT>102 cm H TT> 88 cm F	TT≥94 cm H TT≥80 cm F	TT≥94 cm H (***) TT≥80 cm F
<b>Pression artérielle</b>	≥140/90mmhg(*)	≥130/85 mmhg	≥140/90mmhg	≥130/85mmhg Ou traitement pour HTA
<b>Glycémie à jeun(GAJ )</b>	≥110 mg/dl (**)	≥110 mg/dl	≥110mg/dl	≥100mg/dl(****)
<b>Triglycérides</b>	≥150mg/dl	≥150mg/dl	>180mg/dl	≥150 mg/dl Ou traitement spécifique
<b>Cholestérol HDL</b>	<35mg/dl H <40mg/dl F	<40mg/dl H <50mg/dl F	<40mg/dl H <40mg/dl F	<40mg:/dl H <50mg/dl F Ou traitement spécifique
<b>Insulinémie à jeun</b>	>quartile supérieur d'une population normale	Non	>quartile supérieur d'une population normale	Non
<b>Microalbuminurie</b>	Oui	Non	Non	Non

(\*)≥160/90 dans la version de 1998, puis ≥140/90 dans la version finale de 1999

(\*\*) et/ou ≥140mg/dl à 2 heures d'hyperglycémie provoquée oralement( HGPO)

(\*\*\*) normes pour populations de race européenne

(\*\*\*\*) ou diabète type 2; si glycémie à jeun ≥100mg/dl, le dosage de HGPO est recommandé sans être obligatoire

**TT**: tour de taille ;**TH**: tour de hanche

**IMC**: indice de masse corporelle

**H**: homme; **F**:femme

- Dans la définition de l'OMS, le diagnostic de syndrome métabolique est retenu sur la présence d'une GAJ $\geq$ 110 mg/dl et/ou d'une hyperinsulinémie à jeun > au quartile supérieur d'une population normale, associées à au moins 2 des autres critères mentionnés dans le tableau 1.
- La définition de l'EGIR exige, quand à elle, comme critère obligatoire uniquement l'hyperinsulinémie à jeun > au quartile supérieur d'une population normale en plus d'au moins 2 des 5 anomalies qui restent.
- L'IDF propose de considérer qu'un individu âgé de 16 ans et plus est porteur du syndrome métabolique s'il a une obésité abdominale (tour de taille > valeur seuil selon race et sexe) comme critère obligatoire associé à au moins 2 autres anomalies.
- Enfin pour la NCEP ATP III, le syndrome métabolique se définit par la présence d'au moins 3 critères sur 5, sans critère obligatoire.

On remarque par conséquent que l'insulinémie n'a été utilisée comme critère que par l'EGIR et l'OMS.

L'IMC et la microalbuminurie ont été pris en compte par l'OMS et abandonnés par la suite par les autres définitions, en remplaçant l'IMC par le tour de taille. Les valeurs seuils de tour de taille de l'adulte selon l'ethnie ont été proposées par l'IDF : pour les pays arabes comme le Maroc, la fédération suggère d'utiliser les normes des populations d'origine européenne pour cause d'absence de données spécifiques aux arabes [annexe 1][9]

## II.2 Définitions de l'enfant et l'adolescent

Plusieurs chercheurs ont élaboré des définitions du syndrome métabolique avec certaines valeurs seuils variables selon l'âge et d'autres paramètres (comme le sexe ou la taille). Mais cela suppose l'existence dans certains cas de courbes de référence en percentiles spécifiques à chaque ethnie. Earl et coll ont rapporté l'existence de 46 définitions de l'enfant entre 1998 et 2006 dont 28 utilisent le modèle de la NCEP ATP III, 9 celui de l'OMS, 3 celui de l'EGIR. On a choisi d'en rapporter les 5 principales appliquant le modèle de la NCEP ATP III de l'adulte [tableau 2]

**Tableau 2: Les critères des principales définitions avant 2007 du syndrome métabolique chez l'enfant**

<b>Cook et al 2003 [11]</b>	<b>Ferranti et al 2004[13]</b>	<b>Cruz et al 2004[14]</b>	<b>WEISS et al 2004[15]</b>	<b>Ford et al 2005[16]</b>
GAJ $\geq$ 110 mg/dL	GAJ $\geq$ 110 mg/dL	intolérance glucose (ADA)(*)	intolérance glucose (ADA)(*)	GAJ $\geq$ 110 mg/dL (**)
TT $\geq$ 90th p (selon age et sexe)	TT $\geq$ 75th p	TT $\geq$ 90th p (selon age sexe race)	IMC-z score $\geq$ 2.0(selon age et sexe)	TT $\geq$ 90th p (selon sexe)
TG $\geq$ 110 mg/dl (selon age)	TG $\geq$ 100 mg/dl	TG $\geq$ 90th p (selon age et sexe)	TG $\geq$ 95 th p (selon age sexe race)	TG $\geq$ 110 mg/dl (selon age)
HDL-C $\leq$ 40 mg/dL	HDL-C <50 mg/dl	HDL-C $\leq$ 10th p (selon age et sexe)	HDL-C <5th p (selon age sexe et race)	HDL-C $\leq$ 40 mg/Dl
TA $\geq$ 90th p (selon age sexe taille)	TA>90th p	TA>90th p (selon age sexe taille)	TA>95th p (selon age sexe taille)	TA $\geq$ 90th p (selon age sexe taille)

(\*) Intolérance au glucose selon ADA: 1,4mg/dl<HGPO à 2heures<2mg /dl

(\*\*) analyse additionnelle avec GAJ  $\geq$ 100 mg/dl

GAJ:glycémie à jeun ADA:American Diabetes Association TT:tour de taille

TG:triglycéride TA:tension artérielle IMC:indice de masse corporelle

P:percentiles HDL-C:cholestérol HDL HGPO:hyperglycémie provoquée oralement

Comme ces 5 définitions ont adapté le modèle de la NCEP ATP III de l'adulte à l'enfant, donc le syndrome métabolique est diagnostiqué par la présence de 3 critères sur les 5.

En 2007, 2 nouvelles définitions ont été publiées, la première était celle de Jolliffe et al qui concerne les adolescents âgés de 12 ans et 19 ans, dont les valeurs seuils sont liées à la fois à celles de l'IDF et la NCEP ATP III de l'adulte, mais avec des variations selon l'âge et le sexe [annexe 2 et 3][17]. Cette définition a la caractéristique par rapport aux précédentes de ne pas employer de percentiles (variables selon les ethnies), mais fournit des valeurs seuils universellement applicables. La seconde définition publiée en 2007 était celle de l'IDF pour l'enfant, la seule établie par une organisation majeure [12]:

**Tableau 3: Critères du syndrome métabolique chez l'enfant et adolescent de l'IDF**

Tranche d'âge (année)	Obésité (tour de taille)	Triglycérides	Cholestérol HDL	Pression artérielle	Glucose (mmol/L) Diabète de type 2 connu
<6	données insuffisantes pour cette tranche d'âge				
6 à <10	Le syndrome métabolique ne peut être diagnostiqué, mais des mesures supplémentaires doivent être prises en cas d'antécédent familial de syndrome métabolique, de diabète de type 2, de dyslipidémie, de troubles cardiovasculaires, d'hypertension et/ou d'obésité				
10 à <16	≥ 90e centile ou valeur seuil pour adulte si inférieur	≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl)	< 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl)	Systolique ≥ 130 mm Hg ou diastolique ≥ 85 mm Hg	≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) [ou diabète de type 2 connu] (si ≥ 5,6 mmol/l HGPO recommandé)
16+	Utilisation des critères de l'IDF pour les adultes				

L'IDF considère qu'un individu entre 10 et 16 ans est atteint de syndrome métabolique s'il a un tour de taille >90e percentile (ou valeur seuil pour adulte si inférieur, selon l'ethnie) en plus d'au moins 2 autres critères.

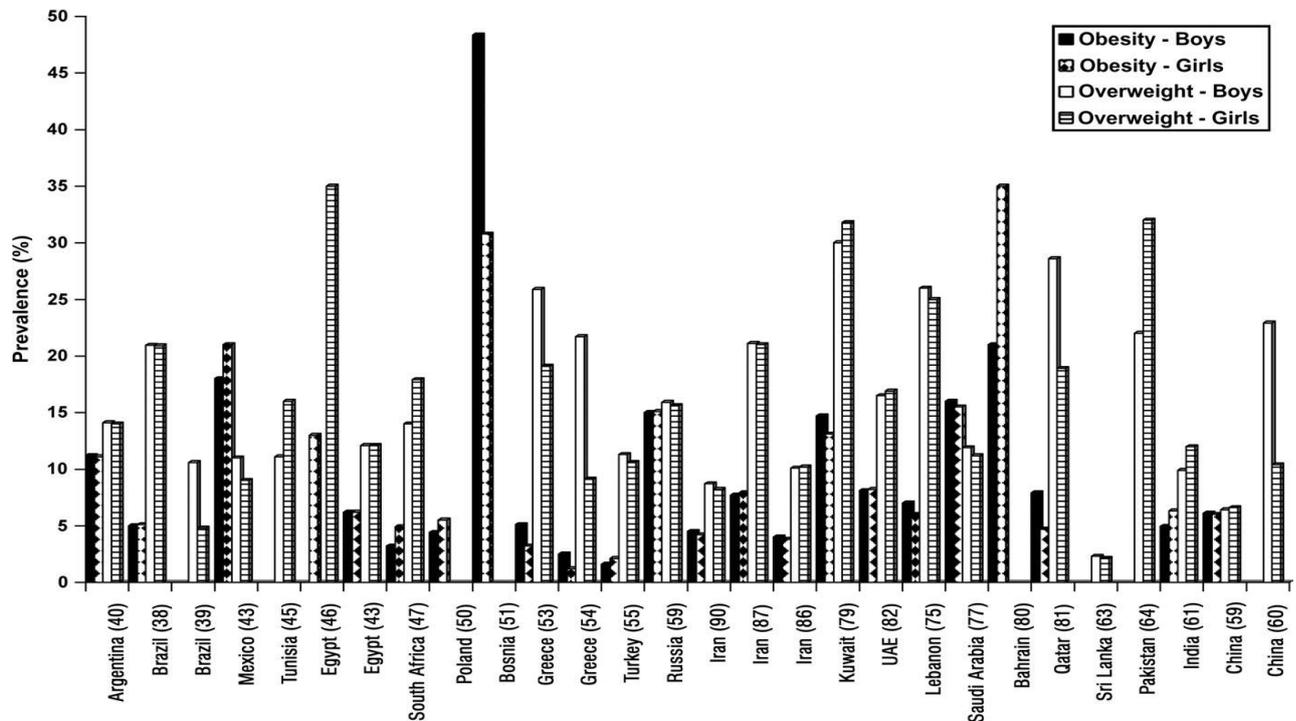
Donc on constate que cette définition limite le diagnostic de ce syndrome aux individus âgés de 10 ans et plus. Elle présente également de nombreuses similitudes avec celle de l'adulte, puisque les valeurs seuils sont les mêmes à l'exception de la valeur unique du taux de cholestérol HDL pour les 2 sexes chez l'enfant, au lieu d'une distinction selon le sexe pour l'adulte; ainsi que pour le tour de taille qui se caractérise par un seuil selon l'âge, le sexe et la race pour l'enfant et seulement suivant le sexe et la race pour l'adulte.

Donc parmi ces définitions de l'enfant, on note l'importance accordée au tour de taille par rapport à l'IMC puisque ce dernier paramètre n'est utilisé que par la définition de WEISS [15], contrairement au tour de taille qui est présent dans toutes les autres. De plus, l'élévation du tour de taille est un critère obligatoire dans celle de l'IDF (la plus récente). Pour évaluer le risque cardiovasculaire, plusieurs travaux semblent confirmer la supériorité du périmètre ombilical par rapport au BMI (body mass index) [18,19].

### III. EPIDEMIOLOGIE

#### III.1 Prévalence du surpoids et obésité chez l'enfant

FIGURE 1:Prévalence du surpoids et de l'obésité chez des enfants de 6-18 ans d'après des études conduites dans certains pays en voie de développement [20]



D'après la figure 1, parmi les pays en voie de développement, on constate que l'obésité infantile était plus fréquente au Moyen Orient, en Europe Centrale et de l'Est ainsi qu'en Amérique Latine. Les taux les plus bas sont enregistrés dans les pays du sous continent indien (Sri Lanka et l'Inde) et en Chine. Au Maroc, Benjelloun a rapporté un taux de 9% d'enfants ayant un BMI  $\geq$  2DS en 1997 [21].

Dans les pays développés, le taux d'obésité infantile atteint dans certains pays des proportions importantes avec une progression exponentielle, à l'image des Etats-Unis où ce taux est passé chez les 6-11 ans de 6.5% entre 1976–1980 à 17% entre 2003–2006, d'après les données gouvernementales américaines de la NHANES [22].

### III.2 Prévalence du syndrome métabolique chez l'enfant

TABLEAU 4:Prévalence du syndrome métabolique chez l'enfant dans certains pays

ETUDES(*)	DEFINITION	POPULATION D'ENFANT	NOMBRE	AGE	PREVALENCE SM
Cook [11]	Cook	Américains (blancs noirs et mexico-américains)	total:2316 blancs:646 noirs:824 m a:846	12-19 ans	Globale:4,2% Obèses:28,7% blancs:4,8% noirs:2% m a: 5,6%
Ford[16]	Ford	Américains	1366	12-17ans	5,20%
Weiss[15]	Weiss	Americains obèses	439	4-20 ans	Ob modérée:38,7% Ob sévère:49,7%
Retnakaran[23]	Ferranti	Canadiens	236	10-19 ans	18.6%
Burrows[24]	Cock	Chiliens	489	6-16ans	Surpoids:4% Obèses:30%
Capape[25]	Cook	Espagnols	429	4-18ans	Obèses:18%
Castillo[26]	Ferranti	Mexicains	440	10-14ans	28.7%
Van Vliet[27] (au Pays-Bas)	Weiss	Blancs (B) turcs (T) Marocains(M) Autres(A)	Total:516 Blancs:95 Turcs:145 Marocains:133	3-18ans	H(ob/srp):14,7% T(ob/srp):22,8% M(ob/srp):12,8% A(ob/srp):16,1%
Kelishadi[28]	Ferranti	Iraniens	4811	6-18 ans	14,10%
Esmailzadeh[29]	Cook	Iraniens	3036	10-19 ans	Total:10.1% obèses:41.9%
J-F Fu[30]	Weiss	chinois	348	7-16 ans	Obèses:10,34%
Elizabeth A[31]	Cook	Aborigènes (Australie)	570	9-14 ans	14%
Harrabi[32]	?(mais critères modifiés de ncep atp III)	Tunisiens	1569	13-18 ans	0.4%
Jolliffe[17]	Jolliffe	Américains	6067	12-19 ans	ATP III:7,6% IDF:9,6%
Kong[33]	IDF (enfant)	chinois (Hong Kong)	1616	moyenne âge 14-15ans	1.2%
Bonito[34]	IDF (enfant)	Italiens	358	10-16 ans	3,30%
Anjana[35]	IDF (enfant) IDF (adulte) (**)	indiens	G1:114 G2:102	12-19 ans	G1:2,6% G2:2,9%
Matsha[36]	IDF (enfant) Cook	Sud-Africains	1272	10-16 ans	Obèses13,2'
Jago[37]	IDF (enfant)	Américains	1,453	?	9.5%
Ekelund[38]	IDF (enfant)	Portugais Danøis Estoniens	10 ans:1604 15 ans:1589	10 ans et 15 ans	10 ans:0,2% 15 ans:1,4%

(\*) le nom du 1<sup>er</sup> auteur SM:syndrome métabolique

(\*\*) IDF adulte pour âge≥16 ans

**G2:** 2 parents diabétiques; **G1:**1 parent diabétique

**Ob:** obèse; **srp:**surpoids; **m a:** mexico américain

Bien que la comparaison entre les études soit difficile vu les différentes définitions employées, il semble que la prévalence du syndrome métabolique se superpose sur celle de l'obésité. En effet parmi les études présentées dans le tableau 4, c'est en Iran (Moyen Orient), en Amérique du nord (Etats-Unis, Canada) et Latine que sont enregistrés les taux les plus élevés dans la population globale [23,24,26,28,31,37]. Notons également ce chiffre important de 14% chez les aborigènes d'Australie. Alors que les prévalences du syndrome métabolique les plus basses concernaient la Chine, l'Europe de l'Ouest et la Tunisie [32,33,34,38]. Chez une population d'enfants et adolescents marocains obèses ou en surpoids résidant aux Pays Bas, 12,8% avaient un syndrome métabolique [27].

Par ailleurs dans des populations d'enfants obèses, la prévalence a été beaucoup plus forte, en augmentant selon le degré d'obésité, et pouvant atteindre 50% en cas d'obésité sévère [15].

Une étude de Touzani effectuée au niveau du service P2A (de l'hôpital des enfants de Rabat) entre 2002 et 2005, a objectivé une prévalence de syndrome métabolique de 9,67% chez des patients obèses (dont la majorité avait moins de 10 ans). La définition utilisée était proche de celle de Ferranti (la seule différence concerne le paramètre du cholestérol HDL, où le seuil est de 50 mg/dl pour les garçons et de 45 mg/dl pour les filles, au lieu d'un seuil de 50 mg/dl pour les 2 sexes dans la définition de Ferranti) [39].

### III.3 Prévalence des composants du syndrome métabolique

**TABLEAU 5: Prévalence des différents constituants du syndrome métabolique dans plusieurs populations**

	Population générale enfants américains (IDF)(*) [40]	Population générale enfants américains (Cook)(**) [11]	Population enfants obèses américains (Cook)(**) [11]
Périmètre ombilical	28,60%	9,8%	74,5%
HTA	3,50%	4,9%	11,2%
Troubles glycémie	10,60%	15,0%	2,6%
HDL cholestérol bas	22,60%	23,3%	50,0%
Triglycérides élevés	8,90%	23,4%	51,8%

(\*)étude d'Earl Ford (\*\*)étude de Cook

#### **IV. PHYSIOPATHOLOGIE**

Le syndrome métabolique trouve son origine dans le désordre métabolique appelé "insulinorésistance" dû à la fois à des facteurs génétiques (comme le polymorphisme des gènes Ppar  $\gamma$  et de l'adiponectine) et acquis liés à l'environnement (tel que la sédentarité et la nutrition), mais aussi par l'intermédiaire de l'obésité viscérale. Cette insulinorésistance se définit par une incapacité des tissus cibles (foie, muscles, tissu adipeux, endothélium) à répondre de manière adéquate à l'action de l'insuline.

Le tissu adipeux semble occuper une place centrale dans les désordres observés. Les modifications du tissu adipeux sont responsables d'anomalies de concentration plasmatique de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, en particulier une augmentation des IL6, de TNF  $\alpha$  et une diminution de la concentration d'adiponectine.

L'excès de production de TNF  $\alpha$  semble être particulièrement délétère. L'augmentation du volume des adipocytes du tissu adipeux abdominale s'accompagne d'un excès de production de TNF  $\alpha$  qui modifie l'action de l'insuline au niveau du tissu adipeux, il en résulte une dérégulation de l'activité de la lipase hormonosensible à l'origine d'une libération importante d'acides gras libres dans le sang. Ces acides gras circulants sont captés par les hépatocytes et les myocytes où ils vont s'accumuler. Cet excès d'acides gras induit une insulinorésistance de ces tissus : au niveau de l'hépatocyte il y a une incapacité à limiter l'action du glucagon sur la néoglucogénèse et sur la glycogénolyse (augmentation de la production hépatique de glucose); au niveau musculaire il y a une altération des transporteurs du glucose. Cet état d'insulinorésistance entraîne une augmentation de la production d'insuline par le pancréas pour

maintenir l'homéostasie glucidique. A terme, l'hyperinsulinisme secondaire à l'insulinorésistance, associé à la lipotoxicité des acides gras sur le pancréas, finit par provoquer un déficit de la sécrétion d'insuline. En parallèle, apparaît une hyperglycémie initialement post prandiale puis à jeun définissant le diabète non insulino-dépendant DNID (diabète type 2).

Le catabolisme des chylomicrons et des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) est réduit en raison d'une baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase induite par l'augmentation de TNF  $\alpha$  et d'IL 6. Ceci conduit à l'accumulation de particules riches en triglycérides et en apoprotéines A. Par ailleurs, au niveau du foie, l'excès d'acides gras estérifiés favorise la synthèse des particules VLDL riches en triglycérides et en apoprotéines B; Il en résulte une augmentation de la triglycéridémie. Une partie des triglycérides produits en excès reste dans le tissu hépatique, favorisant l'apparition d'une stéatose hépatique avec perturbation du bilan hépatique, pouvant conduire à un NASH syndrome (Non Alcoholic steato-hepatitis). L'accumulation plasmatique de VLDL riche en triglycérides favorise l'échange de triglycérides et de cholestérol entre les VLDL et les HDL, ceci sous l'influence d'une protéine de transfert appelée CETP (cholesteryl-Ester-Transfer-Protein). Il en résulte, l'accumulation dans le plasma des HDL enrichies en triglycérides qui sont rapidement hydrolysées par la lipase hépatique dont l'activité est augmentée en cas d'insulinorésistance. Ce phénomène conduit à la formation de particules HDL de petite taille et denses, qui sont plus rapidement catabolisées par le foie que les particules HDL de taille standard. Ainsi il semble que ce soit l'hypertriglycéridémie qui entraîne un hypercatabolisme des HDL.

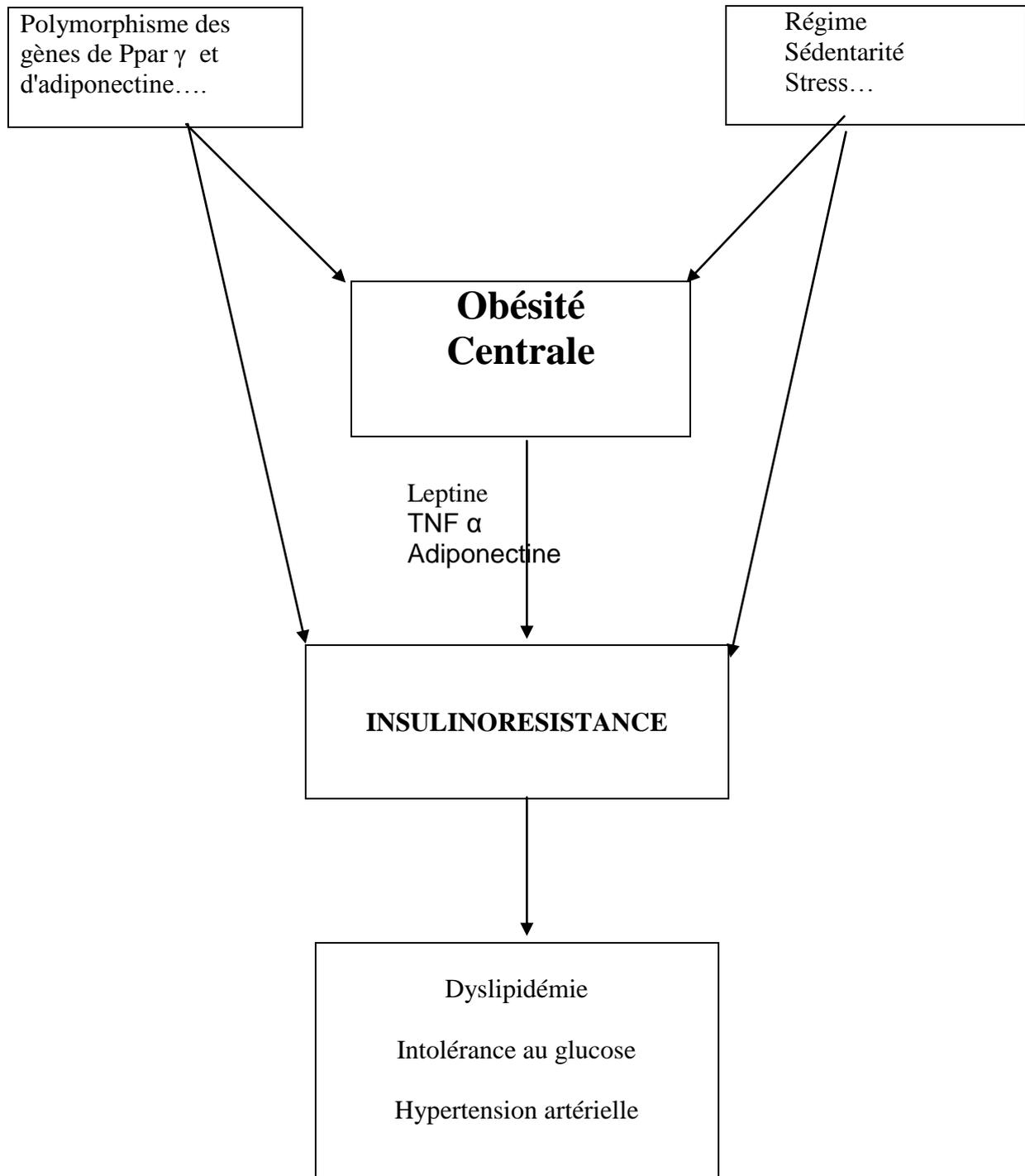
Néanmoins, certains patients insulino-résistants présentent un taux d'HDL bas sans hypertriglycéridémie. Cela pourrait s'expliquer par l'augmentation d'activité de la CETP et de la lipase hépatique, indépendamment de la triglycéridémie, en cas d'insulino-résistance.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'élévation de la tension artérielle lors de l'insulino-résistance:

- L'insuline augmente l'activité du système sympathique hypertenseur
- L'insuline est un vasodilatateur qui a pour effet d'augmenter la résorption du sodium rénal; en cas d'insulino-résistance, cet effet dilatateur peut être perdu mais l'effet rénal préservé.
- L'effet possible de certains marqueurs d'insulino-résistance.

Une modification de la balance adiponectine/leptine (secrétées par les adipocytes), dans le sens de la diminution de la sécrétion d'adiponectine et de l'élévation du taux de leptine, se produit et semble être causée par les modifications du tissu adipeux. Ce déséquilibre dans la balance jouerait un rôle dans la régulation de l'appétit. D'autre part plusieurs études ont montré une corrélation significative de la concentration sérique de la RBP4 (retinol binding protein 4), sécrétée par les adipocytes, avec l'insulino-résistance, l'obésité, l'obésité centrale et les composants du syndrome métabolique [41].

**FIGURE 2:Schéma récapitulatif de la physiopathologie du syndrome métabolique**



## **V LES FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DU SYNDROME METABOLIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT**

### **V.1 Groupes à risque selon l'âge, le sexe, l'ethnie et l'obésité**

#### ***V.1.1 Impact de l'âge et de la puberté***

Il a été clairement constaté que la prévalence du syndrome métabolique était plus élevée chez les adultes par rapport aux enfants et adolescents, comme l'avaient montré par exemple les résultats trouvés selon les bases de données américaines de la NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey) entre 1988 et 1994, et cela quelle que soit l'ethnicité [11,42]. Cette prévalence augmente de manière linéaire avec l'âge, quelque soit le sexe, chez les plus de 20 ans [43,44].

Certains arguments suggèrent que la puberté est une période propice soit à l'apparition d'une insulino-résistance chez les non diabétiques, soit à une majoration de celle-ci chez les diabétiques [45,46]. Caprio et al soulignent que cette insulino-résistance durant la puberté pourrait être liée à une augmentation de sécrétion de l'hormone de croissance "GH" durant cette période [47], alors que Travers et al trouvent qu'elle peut être due au changement dans la composition corporelle [48]. On considère également que les normes lipidiques rejoignent celles de l'adulte dès la fin de la puberté, ce qui complique la détermination des valeurs seuils de dyslipidémie chez l'adolescent [49,50]. Les filles pourraient être confrontées à un plus grand risque de développer un syndrome métabolique à l'âge pubertaire du fait d'une augmentation plus marquée que chez les garçons de la masse grasse et plus particulièrement chez les filles de race noire. La tension artérielle systolique est également plus élevée

lors de la puberté, cette tendance est plus accentuée chez les filles [51]. Toutes ces modifications lors de cette période de la vie pourraient s'expliquer entre autres par des changements du mode de vie fréquents à cet âge tels que la baisse de l'activité physique, la modification des habitudes alimentaires, la consommation du tabac... Donc le fait que lors de la puberté on puisse avoir des altérations de l'insulinosensibilité, du profil lipidique, tensionnel et de la composition corporelle en masse grasse pourrait faire d'elle une période favorable pour le développement du syndrome métabolique, particulièrement si elle est précoce [52,53,54]. Cependant, l'implication de la puberté dans l'apparition de ce syndrome ainsi que dans l'insulinorésistance reste contestée puisque certains auteurs ont pu la mettre en évidence [55,56], alors qu'elle n'a pas pu être retrouvée par d'autres [11,24].

### ***V.1.2 L'impact du sexe***

La plupart des études n'ont pas retrouvé d'impact du sexe sur la prévalence du syndrome métabolique [24,26,31,33]. Les quelques études où il y avait une différence significative de ce taux entre les deux sexes, ont également montré une prévalence plus grande chez les garçons, comme c'était le cas par exemple pour une étude américaine multiethnique [11], ou bien encore pour celles portant sur des populations italiennes, brésiliennes et sud-africaines [36,57].

### ***V.1.3 L'impact de l'ethnie***

Dans deux études multiethniques américaines utilisant 2 définitions différentes, celle de Cook pour la première [11] et de l'IDF de l'enfant pour la seconde [40], on a retrouvé une prévalence plus élevée chez les mexico américains (Cook: 5.6%; IDF: 7,1%) par rapport aux blancs (Cook:4,8%;IDF:4,5%) qui eux même avaient un taux supérieur à celui des

noirs (Cook:2%;IDF:3%). Cette différence dans la prévalence entre les blancs et les noirs pourrait s'expliquer par une plus grande adiposité viscérale chez les blancs indépendamment du BMI et du taux de matière grasse, même si c'est compensé par une plus grande insulinosécrétion chez les blancs [58]. Une autre étude de WEISS a mis également en évidence un risque plus élevé chez les adolescents américains blancs par rapport aux noirs en utilisant les normes lipidiques de la population générale, cependant en appliquant les valeurs seuils lipidiques spécifiques aux noirs qui sont plus basses on arrive à une prévalence comparable avec celle des blancs [15]. Ce fort taux chez les mexico américains est retrouvé aussi dans des études conduites sur d'autres populations latino-américaines vivants en dehors des Etats-Unis, comme au Mexique (28,7%) et au Chili (30% chez les obèses). Par ailleurs, on retrouve une prédisposition génétique à l'embonpoint chez certaines populations autochtones (comme les aborigènes, mélanésiens, polynésiens, indiens d'Amérique...) qui sont des meilleurs stockeurs de réserves que les autres ethnies (théorie du "génotype d'épargne "). Cette capacité est très utile dans un contexte de famine ou dans le cadre d'un style de vie traditionnel; toutefois en milieu urbain et moderne caractérisé par l'abondance de nourriture et plus de sédentarité cette propriété de stockage est nuisible pour ces populations ce qui les prédispose à un plus grand risque d'avoir un syndrome métabolique et donc plus de diabète et de complications cardio-vasculaires [59]. Et c'est ce qu'illustrent les proportions élevées d'obésité infantile rapportées par Young et al chez ces populations autochtones surtout à partir de ces dernières décennies (en rapport probablement avec une plus grande adoption du mode vie moderne) [60], ainsi que les prévalences importantes du syndrome métabolique chez des échantillons d'adolescents aborigènes et de deux populations autochtones au Canada avec

respectivement 14%; 18% et 40% [61,62]. Pour ce qui concerne les marocains, une étude multiethnique aux Pays-Bas a montré une prévalence chez les enfants et adolescents marocains en surpoids ou obèses inférieure à la fois à celle des blancs et des turcs avec respectivement 12,7%; 14,7% et 22,8%, mais l'effectif de l'échantillon reste assez réduit avec une centaine d'individus pour chaque ethnie [27].

#### ***V.1.4 Impact du degré et du type d'obésité***

Les résultats des différentes études ont montré une forte corrélation entre le BMI et le syndrome métabolique, ce qui justifie la rareté de ce syndrome chez les enfants et adolescents maigres et de corpulence normale, contrairement à ceux qui sont obèses. Comme l'illustrent par exemple les résultats de l'étude de Cook conduite sur un large échantillon de 2500 adolescents, avec un taux de 0,1% chez ceux avec un BMI < 85<sup>ème</sup> percentiles alors qu'il a été de 28,7% pour ceux ayant un BMI  $\geq$  95<sup>ème</sup> percentiles [11]. De plus la prévalence est d'autant plus élevée que l'obésité est importante, comme l'ont démontré par exemple les résultats de Weiss avec une proportion de 38,7% pour ceux avec obésité modéré, grim pant à 50% en cas d'obésité sévère [15].

On sait qu'il est dangereux pour la santé d'avoir une mauvaise répartition des graisses chez l'adulte comme chez l'enfant, que le poids soit normal ou augmenté. Cette répartition dépend de la race et du sexe [63].

On distingue deux types d'obésité selon la distribution du tissu adipeux : l'obésité androïde (ou abdominale ou centrale) et l'obésité gynoïde (ou glutéofémorale):

- La première est un facteur de risque indépendant des complications métaboliques et cardiovasculaires, elle comprend d'une part l'augmentation du tissu adipeux abdominal sous-cutané et d'autre part l'augmentation du tissu adipeux viscéral intra-abdominal c'est à dire au niveau rétropéritonéal, omental et méésentérique. Il est suggéré que cette obésité androïde soit une obésité à risque métabolique et cardiovasculaire par l'intermédiaire surtout de cette adiposité viscérale intra-abdominale [64]. Ceci s'expliquerait par le drainage portal d'une grande partie du tissu adipeux viscéral, et pourrait donc être une source importante et facilement mobilisable d'acides gras libres, aux effets métaboliques complexes [65].

Autre particularité de ces tissus adipeux viscéral et sous cutané abdominaux est leur présence possible chez des sujets ayant un IMC normal, qui sont exposés malgré tout aux risques métaboliques et cardiovasculaires, ce sont des individus qualifiés de "métaboliquement obèses avec poids normal"[66]. Comme l'ont montré les résultats de la récente étude de Sellers et al sur un échantillon d'enfants et adolescents aborigènes d'Australie, où malgré le fait qu'il y avait uniquement 10% d'individus obèses ou en surpoids (avec un BMI moyen relativement bas), ces chercheurs ont trouvé un taux élevé de patients avec un syndrome métabolique (14%). Ces patients avaient à la fois des pourcentages de masse grasse et des tours de taille élevés, tout deux indicateurs d'adiposité centrale [31]. Donc, le fait qu'une population autochtone comme les aborigènes soit à plus grand risque d'avoir des complications métaboliques et cardiovasculaires n'est pas dû seulement à une plus grande capacité de stockage des réserves dans les adipocytes, mais aussi à la répartition de la masse grasse.

Une autre étude réalisée sur des enfants et adolescents iraniens a montré des prévalences du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire plus grandes chez les sujets avec une obésité combiné (centrale et générale) que chez ceux avec une obésité centrale, ces derniers avaient eux-mêmes des prévalences plus élevées que chez ceux avec une obésité générale [28].

Le développement des techniques de l'imagerie médicale (scanner, imagerie par résonance magnétique ou encore l'absorptiométrie à rayons X à double énergie) a permis de distinguer avec une grande précision les dépôts graisseux intra-abdominaux (viscéraux) et les dépôts graisseux abdominaux sous-cutanés. Heureusement, dans la pratique quotidienne, de telles techniques ont également permis de démontrer que la simple mesure du tour de taille constitue un moyen très acceptable pour le clinicien d'estimer la quantité de tissu adipeux intra-abdominal. La circonférence de la taille estime le tissu adipeux intra-abdominal plus précisément que ne le fait le rapport taille/hanches [67].

Enfin d'autres études ont démontré la pertinence d'utiliser le tour de taille et le BMI pour déterminer les enfants à risque [68,69].

- Quant à l'obésité gynoïde, ça correspond à une plus grande adiposité au niveau des hanches et la partie haute des cuisses, et est associée à un moindre risque métabolique [70].

## **V.2 Groupes à risque selon les antécédents personnels**

### ***V.2.1 Impact du poids de naissance***

#### **V.2.1.1 Retard de croissance intra-utérin(RCIU)**

Chez les enfants nés avec un petit poids de naissance (inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile pour le terme), le risque de syndrome métabolique (particulièrement à l'âge adulte [71,72]) existe, avec une relation clairement établie entre un petit poids de naissance, le risque vasculaire [72] et un diabète de type 2 ultérieur [72,73]. Ainsi le risque de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte est 10 fois plus élevé chez les sujets avec un poids de naissance inférieur à 2,5 kg, comparé à ceux dont le poids est normal [72]. Le risque élevé de survenue de ce syndrome à l'enfance ou à l'adolescence (chez les sujets avec un antécédent de RCIU) a été également démontré [74]. Il y a des signes qui se manifestent dès les premières années de vie, prédisant l'évolution de ces enfants avec un RCIU vers des perturbations métaboliques et vers le diabète de type 2 plus tard. Puisque, selon les résultats d'une étude conduite en Espagne, en plus de la dynamique de croissance exagérée des premiers mois de la vie dite de "rattrapage", il y a entre l'âge de 2 et 6 ans une plus grande insulinosécrétion et un plus grand gain en masse grasse abdominale et totale chez cette catégorie par rapport à ceux nés avec un poids normal, au point qu'à 6 ans ils ont en moyenne 50% de masse grasse viscérale en plus, avec un taux d'adiponectine plus bas ( $p < 0,05$  pour tous ces résultats)[75,76]. Taly et al ont démontré que ce gain de masse grasse excessif continue à l'âge adulte [77]. Deux hypothèses relient retard de croissance intra-utérin avec le syndrome métabolique: soit cette association découlerait du génotype "d'épargne" dont la sélection est favorisée lors des carences énergétiques, soit elle résulterait des conséquences

métaboliques et hormonales persistantes de la malnutrition in utero sur la croissance foetale et le développement du pancréas (phénotype d'épargne). Ainsi la "programmation foetale", c'est-à-dire l'adaptation foetale à un environnement intra-utérin altéré, pourrait jouer un rôle central dans l'association entre retard de croissance intra-utérin et la survenue de syndrome métabolique à un âge plus tardif [72].

#### V.2.1.2 Macrosomie+ diabète gestationnel chez la mère

Les enfants nés avec un poids de naissance élevé, dont la mère présente un diabète gestationnel, ont un risque accru de syndrome métabolique au cours de l'enfance, comme l'a montré par exemple cette étude longitudinale américaine, où ces enfants avaient 3 à 5 fois plus de risque d'avoir un syndrome métabolique à 11 ans que les autres groupes (de poids normal à la naissance avec diabète gestationnel, et sans diabète gestationnel quelque soit le poids de naissance) [78]. Une autre étude chinoise a mis en évidence l'impact direct de la macrosomie à la naissance en trouvant une prévalence du syndrome métabolique chez des enfants obèses avec un poids élevé de naissance significativement plus grande comparativement aux enfants obèses à poids de naissance normal [79]. Dyer et al ont retrouvé, dès la naissance, une insulino-résistance chez des macrosomes hispano-américains indépendamment du diabète gestationnel [80]. Par ailleurs plusieurs données évoquent une association directe entre diabète gestationnel chez la mère et l'apparition de syndrome métabolique, de prédiabète et diabète de type 2 chez leurs progénitures [81,82]. Mais ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres travaux.

## ***V.2.2 Impact du mode de vie***

### **V.2.2.1 Habitudes alimentaires et sédentarité**

De nos jours du fait de la mécanisation des moyens de transport, de l'accessibilité à des loisirs favorisant la sédentarité comme les jeux vidéo ou la télévision, ainsi que l'adoption de plus en plus d'un régime alimentaire de type "Fast food" riche en calories et de qualité nutritionnelle basse, les enfants et les adolescents sont confrontés à un plus grand risque de développer le syndrome métabolique et ses complications.

En effet de nombreuses études ont démontré le lien étroit entre niveau d'activité physique et syndrome métabolique [83,84,85,86], mais aussi avec le diabète de type 2[87,88],comme par exemple le fait que des adolescents avec des paraplégies avaient un taux de syndrome métabolique élevé [89]. Cette relation s'explique par le fait que la sédentarité favorise l'apparition de l'insulinorésistance [90] (élément clé du syndrome métabolique) à la fois directement et indirectement à travers l'obésité.

Beaucoup d'auteurs insistent également sur le rôle des habitudes alimentaires dans la survenue de perturbations métaboliques [85,86], avec le même mécanisme que la sédentarité. Ainsi dans une étude américaine multiethnique, Casazza et al[85] ont trouvé que les enfants avec un régime riche en glucides avaient des tours de taille significativement plus grands, et des concentrations en triglycérides et glucose significativement plus élevées que ceux avec un régime lipidique, particulièrement chez les sujets noirs.

D'autre part toujours aux Etats-Unis, une expérience originale a été conduite chez des enfants obèses qui avaient accès à un buffet à volonté après

une nuit de jeun, et qui a montré que chaque diminution de 10% de l'insulinosensibilité était associée à une prise énergétique de 27 Kcal [91].

#### V.2.2.2 Impact du tabagisme

Dans une étude publiée dans le journal "Circulation" de l'AHA (American heart association), Weitzman et al ont clairement établi une association entre le tabagisme et le risque d'avoir un syndrome métabolique chez des adolescents américains de différentes races. Ce risque augmente avec l'élévation de la concentration de nicotine dans le sang puisque les non fumeurs, les fumeurs passifs et les fumeurs actifs avaient respectivement une prévalence de 1,2% ; 5,4% et 8,7%. Le même constat a été établi dans cet échantillon chez les adolescents à risque d'obésité et les obèses. D'après cette analyse, le tabagisme passif multiplie par 4,7 le risque de développer ce syndrome, alors qu'il est multiplié par 6,1 en cas de tabagisme actif. [92]

#### V.2.2.3 Impact du stress

Des chercheurs ont souligné le rôle probable du stress comme un facteur de risque de survenue de syndrome métabolique chez les enfants [93]. Chez des jeunes latino américains obèses, le syndrome métabolique était associé à une plus grande cortisolémie matinale [94]. Brunner et al ont retrouvé une cortisolurie et un niveau de catécholamines urinaires élevés chez les sujets avec syndrome métabolique [95]. Ces résultats étayent l'hypothèse de l'implication du stress dans l'apparition du syndrome métabolique chez l'enfant, puisque les catécholamines et le cortisol augmentent en cas de stress. Cependant d'autres travaux restent nécessaires pour évaluer l'impact de ce paramètre sur ce syndrome.

### **V.2.3Autres**

-Le gain rapide du poids durant les 6 premiers mois de vie (comme chez les enfants avec RCIU lors de la période dite de "rattrapage") prédit l'évolution vers un syndrome métabolique à l'âge de 17 ans, alors qu'entre 3 et 6 ans il ne le prédit pas [96].

-Les syndromes d'insulinorésistance extrême (ou monogénique) sont des entités rares. Le tableau clinique et biologique est celui d'un syndrome métabolique. Les syndromes d'insulinorésistance monogénique sont essentiellement liés à des mutations du gène du récepteur de l'insuline (comme le syndrome de type A de Kahn...), ou des gènes responsables d'un syndrome lipotrophique (comme le syndrome de Berardinelli-Seip..).

Il faut évoquer un syndrome d'insulinorésistance monogénique devant une insulinorésistance de survenue précoce, en particulier si elle s'associe à une lipodystrophie [97].

-On ne serait énumérer les avantages de l'allaitement maternel, l'importance de ce mode de nutrition post-natal est confirmée une fois de plus par le fait que l'allaitement maternel pendant au moins 3 mois est associé à une diminution du risque de l'insulinorésistance et de syndrome métabolique futurs, dans le cas contraire ça augmenterait le risque de leur survenue [98].

### **V.3 Impact des antécédents familiaux**

Plusieurs études ont montré une association entre le fait d'avoir un antécédent familial de diabète de type 2 et le risque de syndrome métabolique. John et al affirment que l'antécédent familial de diabète de type 2 prédit d'une manière significative l'évolution vers un syndrome métabolique et un diabète de

type 2 à l'âge adulte [99]. La même chose a été prouvée chez les enfants par plusieurs auteurs [100,35,87], comme cette étude récente indienne[35] utilisant la définition pédiatrique de l'IDF où la prévalence du syndrome était significativement plus élevée à la fois chez les adolescents avec un et deux parents diabétiques par rapport à ceux sans cet antécédent. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces individus développent une masse grasse excessive durant l'enfance [100]. Par contre dans une étude américaine, bien que ce taux était plus élevé dans le groupe avec antécédent familial de diabète par rapport à ceux sans ce critère (5,8% contre 4,2%), cette différence n'était pas significative. Le même constat s'applique à l'antécédent familial d'infarctus du myocarde [11].

L'obésité maternelle apparaît comme un facteur supplémentaire de risque de syndrome métabolique dans l'enfance, suggérant le rôle de l'hyperinsulinémie in utero [78].

Il a été même constaté que le stress prénatal chez la mère exposerait sa progéniture à un risque ultérieur d'insulinorésistance [101].

## **VI. COMPLICATIONS**

### **VI.1 Complications cardio-vasculaires**

Chez l'adulte, la présence de syndrome métabolique multiplie par 3 le risque de survenue d'accidents cardio-vasculaires [102].

Chez l'enfant, la relation est actuellement établie entre obésité infantile (facteur de risque important de survenue d'un syndrome métabolique) et risque cardio-vasculaire à l'âge adulte, indépendamment de l'évolution pondérale. En effet, une étude longitudinale a montré que l'existence d'une obésité à l'adolescence multiplierait par deux le risque de maladies coronariennes et par treize les accidents vasculaires cérébraux à l'âge adulte, indépendamment de l'évolution pondérale ultérieure [103]. Une autre étude rétrospective sur un large échantillon de 2000 individus avec un recul de plus de 50 ans a confirmé l'existence d'une surmortalité coronarienne chez les sujets qui présentaient une obésité durant l'enfance [104]. Ces résultats suggèrent que des lésions vasculaires se constituent dès l'enfance chez les obèses. Effectivement plusieurs études ont confirmé cette hypothèse, en mettant en évidence chez l'enfant obèse des anomalies vasculaires (diminution de l'élasticité artérielle, intima et média épaisses, dysfonction endothéliale...) [105,106,107] et/ou cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche...) [108] qui pourraient être les premières manifestations d'une maladie vasculaire et/ou d'une cardiopathie qui s'exprimeraient plus tard à l'âge adulte.

Les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (pris chacun à part) qui sont par ailleurs des composants du syndrome métabolique (tels que : une élévation de la tension artérielle, de la triglycéridémie, une intolérance au glucose, et un taux de cholestérol HDL bas) sont responsables chez les enfants et jeunes

adultes, d'anomalies cardiaques ainsi que de l'apparition plus rapide et plus importante par rapport aux individus normaux de lésions d'athérosclérose précoce.

En effet la présence de lésions d'athérosclérose précoce a été décrite à plusieurs reprises chez les jeunes, à l'image des stries lipidiques qui peuvent se voir dès l'âge de 10 ans et des plaques d'athérome avant l'âge de 20 ans [109,110,111,112]. Trois grandes études nord-américaines: la Bogalusa HEART Study[113], la Muscatine Study [114]et la PDAY (Patho-biological Determinants of Atherosclerosis in Youth)[115] ainsi que deux études européennes: la cardiovascular risk in Young Finns Study[116]et l'ARYA Study(Atherosclerosis Risk in Young Adults) [117] ont confirmé que les lésions d'athérosclérose se constituent tôt (dès l'adolescence) et d'autant plus vite qu' il y a un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire [113]. Par ailleurs la sévérité de ces lésions est reliée à la présence de chacun de ces facteurs de risque cardio-vasculaires et à leur nombre (particulièrement l'intolérance au glucose), mais également à l'insulinorésistance puisque différentes études ont démontré une relation significative entre ces derniers et l'épaisseur de l'intima média de la carotide (indicateur de la présence et de la sévérité de l'athérosclérose) [118,105,106,119,120]].

Il a été même suggéré que l'existence de ces facteurs lors de l'enfance prédit, plus que leur apparition à un âge tardif, l'évolution vers une athérosclérose au stade symptomatique [121].

Concernant les anomalies cardiaques précoces comme l'hypertrophie ventriculaire gauche, celle-ci a pu être observée chez 41% d'enfants avec hypertension artérielle. De plus, d'après l'étude de Litwin et al chez des enfants

avec hypertension artérielle primitive, ceux avec hypertrophie ventriculaire gauche avaient significativement plus d'anomalies des paramètres du syndrome métabolique, que ceux sans cette hypertrophie [122].

Chez l'adulte, le dosage de la CRP (marqueur inflammatoire) permet de déterminer le pronostic cardio-vasculaire des sujets avec syndrome métabolique [123]. Chez l'enfant, des études ont objectivé que la CRP était positivement corrélée au BMI et à l'insulinémie [124,125,23]. Ford et al ont trouvé parmi un échantillon d'adolescents un pourcentage 4 fois plus élevé de participants avec une  $CRP \geq 3\text{mg/l}$  chez ceux avec syndrome métabolique par rapport à ceux sans ce syndrome [16]. Une étude a également mis en évidence que la CRP était un facteur prédictif indépendant des modifications de la paroi artérielle chez des enfants de 11 ans [126], mais le fait qu'une CRP élevée puisse être un indicateur de risque cardio-vasculaire futur chez l'enfant reste à déterminer, même si tout laisse croire que c'est le cas, comme chez l'adulte.

D'autres marqueurs, inflammatoires ou non, prédisant un risque cardio-vasculaire futur, sont significativement plus élevés chez les enfants et adolescents avec un syndrome métabolique : comme la SAA (sérum amyloïde A) [127], la protéine transmembranaire CD40 [128], alors que l'adiponectine [129,130] et la bilirubine [131] sont inversement corrélés à la prévalence du syndrome métabolique.

Mimoun et al, dans leur étude faite sur des enfants et adolescents français obèses, n'ont pas retrouvé de liens entre la présence d'un syndrome métabolique et les variables déterminant les anomalies vasculaires précoces [119]. Mais en se basant sur les données de Reinehr et al, cette fois avec un échantillon d'adolescents obèses allemands, il semble que ce lien dépendrait de la définition

utilisée, vu que cela a été mis en évidence avec les définitions de Vinner et Weiss, sans que cela ne soit le cas avec les définitions de Cook et Ferranti [105]. Dans une étude longitudinale américaine chez 97 enfants et adolescents, seul un syndrome métabolique persistant pendant une durée de 3 ans (diagnostiqué au moins 3 fois chaque année) était significativement corrélé à une épaisseur élevée de l'intima et média carotidiennes, et cela même après ajustement par rapport à l'âge, le sexe, la masse grasse et l'insulinosensibilité; ce qui suggère l'impact possible de la stabilité de ce syndrome dans le temps. Mais des études sur un série plus large sont nécessaires [132].

Concernant les anomalies cardiaques, une étude récente de Chinali et al a montré que chez un échantillon d'adolescents, le syndrome métabolique était associé significativement à une plus grande prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche, de la dilatation de l'oreillette gauche ainsi qu'à une fonction ventriculaire gauche plus réduite, et cela indépendamment des composants individuels de ce syndrome [133].

En conclusion, on a pu énumérer un certains nombre d'arguments en faveur d'une relation entre la présence d'un syndrome métabolique dans l'enfance, et un risque cardio-vasculaire accru à l'âge adulte : Parmi ces arguments, on trouve l'existence de ce risque chez l'adulte avec syndrome métabolique, et chez les enfants présentant une obésité infantile (facteur de risque de survenue de ce syndrome). Il y a également la présence chez les enfants avec un syndrome métabolique, d'un certain nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire non traditionnels (CRP, CD40, SAA...); de même que l'implication des paramètres du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance dans la survenue de lésions d'athérosclérose et d'anomalies cardiaques précoces. Enfin, il y a la mise en

évidence grâce à Reinehr et Chinali, de l'association entre le syndrome métabolique chez les enfants et certaines anomalies vasculaires et cardiaques. Néanmoins, des études longitudinales de type cohorte prospective sur une longue période (en suivant des enfants avec un syndrome métabolique jusqu' à l'âge adulte pour voir s'ils font plus de complications cardio-vasculaires que le groupe contrôle) semblent être nécessaires pour pouvoir évaluer et chiffrer le risque d'évolution vers des pathologies cardio-vasculaires chez des enfants et adolescents ayant un syndrome métabolique.

## **VI.2 Diabète de type 2**

Dans les pays occidentaux, et particulièrement aux Etats-Unis, il y a une apparition précoce dans la population d'adolescents obèses de cas de diabète de type 2 en parallèle à l'épidémie d'obésité [134,135,136]. Par exemple, une étude américaine chez des adolescents obèses a retrouvé une prévalence de diabète non insulino-dépendant de 4%, alors que l'intolérance de glucose était plus fréquente avec un taux de 21% [134]. Même si peu de choses sont connues sur la physiopathologie du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent, le processus de la maladie est probablement similaire à celui de l'adulte, faisant intervenir précocement une insulino-résistance puis par la suite une insulino-pénie[137]. Toutefois certains auteurs restent prudents vis-à-vis du rôle prépondérant de l'obésité dans l'augmentation de la prévalence du diabète chez les adolescents et mettent en avant en plus la place possible de l'origine génétique. En effet, il existe des ethnies à très haut risque de diabète comme les Pimas d'Arizona ou encore les asiatiques. Le mélange des ethnies dans la population américaine pourrait créer une population prédisposée au diabète de type 2 qui décompenserait sous l'effet du mode de vie [138].

Chez l'adulte, la présence d'un syndrome métabolique multiplie le risque de développer un diabète de type 2 par 5, voire par 10 selon les études. Chez les enfants et les adolescents, ce risque n'a pas été encore quantifié. Néanmoins plusieurs éléments semblent confirmer que la présence de ce syndrome chez l'enfant prédit la survenue de ce type de diabète. En effet, en plus de l'impact de l'obésité de l'enfant (facteur de risque important de survenue du syndrome métabolique de l'enfant) et de l'insulinorésistance (élément clé du syndrome métabolique) dans la survenue du diabète de type 2, plusieurs études ont démontré que l'intolérance au glucose (qu'elle soit diagnostiquée à l'aide de l'HGPO ou la GAJ) est fréquente chez les enfants avec syndrome métabolique par rapport à ceux sans ce syndrome [139]. Ceci en sachant, que cette intolérance est associée chez l'enfant comme chez l'adulte à un sur-risque de développer un diabète [140,141] à tel point qu'elle est dénommée "prédiabète". D'autre part, d'autres études ont révélé que la quasi-totalité des adolescents présentant un diabète de type 2 avaient un syndrome métabolique, à l'image des résultats de Rodriguez et al où 90% des adolescents diabétiques (type 2) avaient ce syndrome [142]. Toutefois des études longitudinales s'imposent pour chiffrer précisément ce risque chez l'enfant avec syndrome métabolique.

Par ailleurs les adolescents diabétiques avec syndrome métabolique sont considérés comme étant à haut risque d'avoir des complications cardiovasculaires.

### **VI.3 Stéatopathies hépatiques non alcooliques**

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques (NAFLD) regroupent plusieurs entités anatomopathologiques allant de la simple stéatose à la fibrose hépatique sévère, voire la cirrhose. Ces lésions sont semblables à celles de la

maladie alcoolique du foie, mais surviennent en dehors d'une consommation d'alcool.

La stéatohépatite non alcoolique (non alcoholic steatohepatitis [NASH]) est la forme inflammatoire et fibrosante de la NAFLD. Cette pathologie chronique a été décrite chez l'enfant comme chez l'adulte. Sa prévalence augmente en parallèle à l'épidémie de l'obésité. Elle est fréquemment associée à une obésité sévère (en particulier abdominale), mais aussi aux marqueurs biologiques de l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Le mécanisme serait lié entre autres à l'accumulation de graisses au niveau du foie.

Le NASH syndrome est mis en évidence par :

- Des anomalies du bilan hépatique (élévation ALAT, GGT...)
- Une hyperéchogénicité à l'échographie hépatique.
- Une association d'une stéatose hépatique à des lésions histologiques inflammatoires, nécrotiques et fibrosantes d'intensité variable
- L'exclusion d'une étiologie autre que le surpoids ou l'insulinorésistance.

Le plus souvent, les patients sont asymptomatiques. Devant des enfants obèses avec un bilan hépatique perturbé, il est recommandé de faire une échographie. Le diagnostic différentiel doit éliminer toutes autres causes de stéatose possibles chez l'enfant, une biopsie est rarement indiquée.

Les résultats de l'étude américaine de Schwimmer et al, indiquent un plus grand nombre d'enfants asiatiques et hispaniques parmi le groupe avec NAFLD, contre plus d'enfants noirs ou blancs dans le groupe contrôle [143].

La complication majeure du NASH syndrome est l'évolution vers une cirrhose. Dans une étude réalisée chez 36 enfants présentant un NASH syndrome, 75% avaient déjà des lésions de fibrose [144]. Une cirrhose est possible dès l'âge de 10 ans [144]. Par ailleurs en revenant à l'étude de Schwimmer et al, les résultats ont prouvé que les enfants et adolescents obèses avec un diagnostic définitif de NAFLD avaient un profil de risque cardiovasculaire plus sévère que leurs homologues avec le même âge sexe et BMI sans NAFLD[143]. En effet plusieurs études ont trouvé une corrélation significative, indépendamment du poids, entre les différents facteurs de risque cardiovasculaire et les anomalies présentes lors de la NAFLD, comme l'élévation de l'ALAT [124,34] ou la présence de graisse dans le foie [145]. De plus de nombreux chercheurs ont montré que les enfants avec syndrome métabolique avaient 5 fois plus de risque d'avoir une NAFLD que ceux en surpoids ou obèses sans ce syndrome [146,139].

#### **VI.4 Syndrome des ovaires polykystiques(SOP)**

Le syndrome des ovaires polykystiques, aussi appelé syndrome de Stein-Leventhal, est un désordre hormonal qui touche entre 6 et 10% des femmes, il est considéré également comme l'une des causes les plus fréquentes d'infertilité féminine.

Le diagnostic se fait par la présence de deux des trois éléments suivants (critères de Rotterdam) :

- Oligoménorrhée et/ou anovulation
- Signes cliniques et/ou biochimiques d'hyperandrogénie.
- Ovaires polykystiques à l'échographie (12 follicules ou plus par ovaire, mesurant de 2 à 9 mm de diamètre et/ou volume ovarien >10 cm<sup>3</sup>)

Une anomalie de la stimulation des ovaires résultant d'un excès de sécrétion de LH paraît être l'un des mécanismes responsable du syndrome des ovaires polykystiques. D'autres cas sont probablement provoqués par l'insulinorésistance (paramètre central du syndrome métabolique) et concernent plus les adolescentes avec surcharge pondérale. En effet beaucoup de femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques souffrent également d'insulinorésistance et de surpoids. Il est vraisemblable néanmoins que dans la plupart des cas ces deux facteurs (insulinorésistance et excès de LH) se conjuguent, et donc la période pubertaire est particulièrement propice à la survenue du syndrome de Stein-Leventhal, en créant les conditions favorables à son développement. Par conséquent, les adolescentes obèses au stade de puberté constituent un groupe à haut risque, du fait du taux élevé d'insulinémie chez elles, qui est dû à la fois à leur morphologie et à cette période à risque [147,148].

Par ailleurs, il est établi que les cellules stromales synthétisent des androgènes lorsqu'elles sont stimulées par la LH. On a également observé que l'activité stéroïdogène de ces cellules est accrue par l'insuline, de plus il a été prouvé que le stroma ovarien des femmes souffrant d'hyperandrogénie, incubé avec de l'insuline, synthétise plus d'androgènes que les cultures de stroma des femmes contrôles [149]. L'excès de production d'androgènes par le stroma ovarien est une des manifestations majeures de cette affection, en étant responsable de l'apparition d'hirsutisme, d'acné ou encore d'alopécie... D'autre part cette hyperandrogénie pourrait créer un cercle vicieux, puisque des études avaient montré que cet excès de sécrétion d'androgènes entraînerait lui même une hyperinsulinémie en provoquant une insulinorésistance modérée [150].

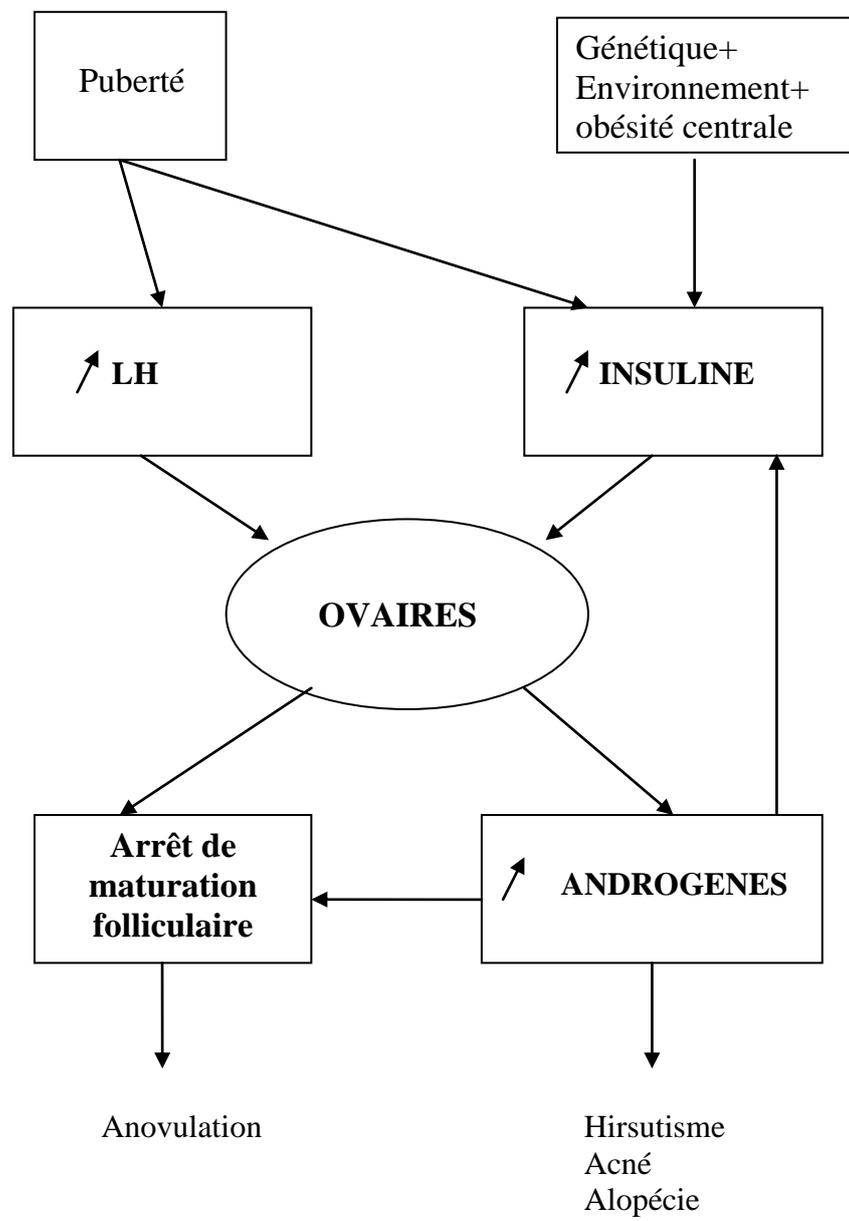
Ce syndrome des ovaires polykystiques se caractérise aussi par un arrêt de la maturation folliculaire qui est responsable d'anovulation, ces ovules au lieu d'être libérées lors de l'ovulation vont se transformer en kystes qui s'accumulent

dans les ovaires et augmentent parfois de volume. Cette anovulation cause une infertilité.

Le syndrome de Stein-Leventhal est certainement un facteur de risque pour le développement précoce du diabète de type 2 et est associé aux pathologies cardio-vasculaires ultérieures, indépendamment de l'obésité. Les études faites sur les femmes avec ce syndrome ont révélé qu'approximativement 40% d'entre elles avaient une intolérance au glucose et 7,5% un diabète de type 2[150].

Voici un schéma récapitulatif de la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques:

**FIGURE 3: Schéma récapitulatif de la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques**



## **VI.5 Anomalies de la fibrinolyse et état-prothrombotique**

Les recherches sur les enfants ont mis en évidence des valeurs du facteur prothrombotique PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) significativement plus élevées chez les enfants et les adolescents avec syndrome métabolique par rapport à ceux sans ce syndrome, et cela indépendamment du BMI [151,152].

D'autres études ont montré également une forte corrélation du PAI-1 avec le BMI, la tension artérielle, les concentrations sanguines en lipides et l'insulinémie, ce qui permet de relier l'insulinorésistance, l'obésité et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire à une diminution de la fibrinolyse [153].

Les mécanismes à l'origine d'une augmentation du PAI-1 dans le syndrome métabolique ne sont pas encore élucidés.

Par ailleurs, les chercheurs suggèrent que ces taux élevés de PAI-1 et donc cet état d'hypofibrinolyse prédisent un risque cardio-vasculaire future chez ces individus, faisant du PAI-1 un facteur de risque cardio-vasculaire non traditionnel [151,152].

## **VI.6 Hyperuricémie**

Chez les enfants et les adolescents, de nombreuses études ont rapporté une corrélation positive entre la concentration sérique d'acide urique et la prévalence du syndrome métabolique ainsi qu'avec plusieurs de ses composants [154,151]. Une de ces études a mis en évidence un taux de 21,1% d'enfants avec syndrome métabolique parmi ceux dont l'uricémie était supérieure à 57 mg/l. Alors, que chez les enfants avec une uricémie se situant dans les tranches suivantes : < 42 mg/dl; 42 à 49 mg/dl; 49 à 57 mg/dl, la prévalence du syndrome métabolique a été respectivement de <1% ; 3,7% et 10,3%. La même étude a

objectivé une concentration sanguine moyenne d'acide urique significativement plus élevée chez le groupe avec syndrome métabolique, comparativement à celui sans ce syndrome. On pourrait donc supposer chez ces individus avec syndrome métabolique, un plus grand risque d'évolution vers des complications de l'hyperuricémie tel que la goutte par exemple, mais aucune étude sur ce point n'a été encore réalisée. Par ailleurs, des chercheurs suggèrent que l'acide urique est un marqueur de risque cardio-vasculaire futur chez ces patients avec syndrome métabolique [154,151].

## **VII.TRAITEMENT**

La prise en charge du syndrome métabolique a pour but d'éviter les complications, en particulier cardio-vasculaires et de retarder l'évolution vers le diabète de type 2. L'atteinte de cet objectif nécessite d'agir précocement et efficacement sur chacun des facteurs caractérisant ce syndrome, car il n'existe pas actuellement de traitement susceptible de traiter l'ensemble des anomalies et des facteurs de risque du syndrome métabolique. Le régime alimentaire et l'activité physique ont une place de choix dans cette prise en charge.

### **VII.1 Traitement de l'obésité et du surpoids**

Des effets spectaculaires sont obtenus par la réduction de la surcharge pondérale (notamment au niveau abdominal) en permettant une amélioration de l'insulinorésistance et des facteurs de risque cardio-vasculaire composant le syndrome métabolique chez l'enfant. Une étude a objectivé qu'une simple diminution de BMI de 1,8 kg/ m<sup>2</sup> sur 6 mois est suffisante pour avoir des résultats positifs significatifs sur presque tous les constituants de ce syndrome, sans interférence avec la croissance [155]. De même que Reinehr et Andler ont établi qu'une diminution de 0,5 unités de z score ou de 1 à 2 unités de BMI est requise pour avoir des améliorations sur les composants du syndrome et la composition corporelle [156]. Epstein et son équipe ont montré qu'une perte de poids progressive et durable avait un plus grand impact sur l'obésité à long terme que des pertes rapides et non maintenues dans le temps [157]. D'où l'intérêt d'une prise en charge graduelle de cette obésité, en se fixant des objectifs réalistes à court, moyen et long terme (par exemple une perte maximum de 0,5 kg par semaine).

Les spécialistes s'accordent à dire que le traitement de l'obésité infantile repose sur une approche multidisciplinaire englobant essentiellement les modifications diététiques, la lutte contre la sédentarité et les changements de comportement, avec l'implication de la famille. Les autres moyens interventionnels tels que les médicaments et la chirurgie ont une place restreinte.

### ***VII.1.1 Mesures hygiéno-diététiques***

#### **VII.1.1.1 L'approche diététique**

Les régimes habituels utilisés sont ceux à restriction calorique modérée (30%) avec équilibre nutritionnel conservé : 50% de glucides, 30% de lipides et 20% de protides. Par ailleurs, la baisse de la consommation des aliments et des boissons sucrés tels que les sodas est nécessaire. La teneur en graisse et les fritures doivent également être réduites, contrairement aux fruits et légumes (5 par jour au minimum), aux fibres et aux grains complets dont la consommation doit être vivement encouragée chez ces enfants et adolescents. En effet les grains complets et les fibres, en plus de leurs effets positifs contre les facteurs de risque cardio-vasculaire, entraînent une satiété rapide ce qui fait d'eux des aliments de choix dans le cadre de la prise en charge de l'obésité et du surpoids de l'enfant. Ces recommandations sont en accord avec celles de la haute autorité de santé française [158,159]. Pour faciliter l'adoption de ces habitudes alimentaires saines, Epstein et coll suggèrent de fournir à ces enfants des prospectus divisant les aliments en trois catégories avec une couleur pour chacune d'entre elles : vert pour les aliments à volonté; orange pour ceux à limiter et rouge pour ceux à proscrire [160].

Les régimes plus restrictifs en calories, en particulier ceux avec une augmentation de la proportion des protéines (1,5 à 2 g par kg), sont rarement

utilisés et uniquement dans des cas d'obésité sévère. Ces régimes ne sont pas sans risque surtout sur les reins, et doivent par conséquent se faire sous strict contrôle médical, sans dépasser une durée maximale de 10 semaines. Il existe par ailleurs un intérêt grandissant pour le régime à très faible consommation d'hydrates de carbone, qui chez l'adulte, aurait montré une perte de poids supérieure au régime pauvre en graisse [161]. De plus ce type de régime pourrait être plus efficace sur l'obésité abdominale, puisque dans une étude américaine chez des enfants de 7 à 12 ans, une plus grande prise énergétique en hydrates de carbone a été significativement associée à un plus grand tour de taille par rapport à celle en lipides, particulièrement chez les sujets noirs [85]. Toutefois les informations sont insuffisantes sur les effets et la bonne tolérance de ce régime à long terme, et par conséquent il n'est pas recommandé actuellement chez l'adolescent et l'enfant.

Un autre point indispensable est l'adhésion des sujets concernés au régime et l'importance de la volonté chez eux de le suivre; d'où la nécessité de sensibiliser ces enfants sur son utilité et respecter dans la mesure du possible leurs préférences gustatives [162].

#### VII.1.1.2 Activité physique

L'activité physique est définie comme étant tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense d'énergie par rapport à celle de repos.

Des chercheurs américains recommandent un seuil minimal de 15000 pas par jour pour les garçons et 12000 pas par jour pour les filles pour une réduction pondérale significative. Une analyse des bases de données de plusieurs études chez des enfants et adolescents a montré qu'un minimum de 60 minutes chaque

jour d'activité physique modérée (vélo, natation...) à intense (course à pied, football...) est nécessaire pour avoir des bénéfices sur la santé dont une bonne gestion de la perte de poids, correspondant à un nombre de 15000 à 16000 pas par jour. Ces données sont conformes aux recommandations de l'AHA (American Heart Association) et l'AAP (American Academic of Pediatrics) [163,164]. A noter que l'adulte n'a besoin que de 30 minutes par jour à une fréquence de 5 fois par semaine d'activité modérée ou 20 minutes d'activité intense à un rythme de 3 fois par semaine, d'après les recommandations de l'AHA et l'American college of sports medicine [165].

A signaler également que l'effort physique modéré régulier fait perdre du poids plus que l'effort intense non régulier.

L'exercice physique isolé sans régime diététique associé ne permet pas de modifier le poids de façon significative, par contre, associé à des mesures diététiques il permet de maintenir plus facilement la perte de poids [157].

Par ailleurs, du fait des difficultés physiques rencontrées par les jeunes obèses et du manque de motivation, l'adhésion aux programmes sportifs intenses est faible. C'est pour cette raison, qu'il est suggéré chez ces patients d'augmenter très progressivement le niveau de difficulté de l'exercice physique, de même qu'il est nécessaire de favoriser les activités sportives donnant du plaisir et adaptées au niveau de capacité des patients. La pratique de cet exercice au sein d'un groupe d'individus similaires (jeunes obèses) ou en famille est également préconisée [157, 166].

### VII.1.1.3 Changements de comportement

Le premier volet concerne les repas :

- Il faut respecter le nombre et les horaires des repas, sans jamais sauter aucun repas.
- A table, il faut manger lentement (la mastication prolongée favorise l'apparition plus rapide de la sensation de satiété [167]), en assiette individuelle, avec une portion alimentaire de quantité raisonnable et en éteignant la télévision (tendance à manger plus devant la télévision [168]).
- Proscrire le grignotage entre les repas, si nécessaire prendre des aliments peu caloriques.

Le deuxième volet repose sur la lutte contre la sédentarité :

- Prendre l'escalier plutôt que l'ascenseur, faire des trajets courts à pied plutôt qu'en voiture, descendre un arrêt de bus plus tôt.
- Plusieurs chercheurs suggèrent même d'encourager les enfants au jardinage car d'une part c'est un moyen d'augmenter l'activité physique et d'autre part c'est associé avec un plus grand intérêt pour les fruits et légumes en encourageant leur consommation [86].
- -Autre élément très important c'est de limiter le temps devant un écran à un maximum 2 heures par jour (télévision, ordinateur...), en effet chaque heure passée devant la télévision augmente le risque d'obésité chez l'enfant de 2% [169]; de même que la télévision dans la chambre [86].

#### VII.1.1.4 Implication de la famille

La famille doit être associée à la prise en charge thérapeutique et être informée sur l'obésité infantile et ses risques. En plus de son rôle d'encouragement, il faut qu'elle évite certaines pratiques comme l'utilisation de la nourriture comme récompense ou la non adaptation des repas pour l'ensemble de la famille. Cependant promouvoir un changement de mode de vie dans un environnement "obésogène" dépasse les limites de la famille et du médecin, et concerne les pouvoirs publics (suppression de la publicité pour les produits hypercaloriques, augmentation des horaires de sport à l'école...).

#### ***VII.1.2 Pharmacothérapie pour la réduction pondérale***

5 médicaments sont susceptibles d'induire une diminution du poids :

- L'orlistat: médicament commercialisé sous 2 noms (Xenical dosé à 120mg et Alli dosé à 60mg), agit en diminuant l'absorption des graisses intestinales. Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) approuve son utilisation dès 12 ans, en Europe c'est à partir de 18 ans. Chez des adolescents âgés entre 12 et 16 ans plusieurs expériences ont montré une réduction significative du BMI et de la masse grasse par l'orlistat. A l'image d'Ozkan et al qui ont objectivé (lors d'un essai clinique conduit sur plusieurs mois) une baisse du BMI de 4,9 kg/m<sup>2</sup> chez le groupe d'adolescents sous orlistat à une dose de 120 mg x 3/jour, tandis que le BMI du groupe contrôle (sans orlistat) a augmenté de 0,11 kg/m<sup>2</sup> (p<0,001). Une autre étude a montré qu'après 54 semaines de traitement à une dose de 120 mg x 3 par jour, le BMI a diminué de 0,55 unités, alors qu'avec un placebo le BMI a augmenté de 0,3 unités (p< 0,001). A

signaler que tous les groupes ayant participé à ces 2 études avaient également suivi en même temps un régime alimentaire, avec de l'exercice physique. L'orlistat n'a pas d'effet direct sur les comorbidités de l'obésité chez l'adolescent tels que les composants du syndrome métabolique [170,171,172].

- -La sibutramine (Sibutral) est un anorexigène, dont la prescription au-delà de 16 ans est autorisée par la FDA. Des expériences ont montré qu'il entraîne une baisse significative du BMI sans agir directement sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaires, mais des effets secondaires tels que la tachycardie et l'hypertension en limitent l'utilisation. D'autres études restent nécessaires pour juger de son efficacité et sa tolérance [172].
- La metformine : ce biguanide, de part sa propriété anorexigène, provoquerait des diminutions modestes du BMI chez les adolescents et les enfants, son utilisation pour la réduction pondérale n'est pas recommandée [173,150,166,169].
- Le rimonabant (Acomplia) agit sur le système endocannabinoïde qui régulerait le poids corporel, la balance énergétique et le métabolisme glucidique et lipidique. Chez l'adulte, Ce médicament a permis une réduction significative du poids, avec un manque de données pour les enfants chez qui il est contre-indiqué. La FDA a refusé de donner son accord pour une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis à cause du risque dépressif. Il a été retiré du marché européen en juin 2008 après avoir été autorisé uniquement pour les adultes en juin 2006 [174].

- Liraglutide est un analogue du glucagon-like peptide-1 de longue durée d'action, destiné avant tout à traiter le diabète de type 2, par suppression de la libération du glucagon et en stimulant la libération d'insuline. Ce médicament a donné de meilleurs résultats par rapport à l'orlistat dans le traitement de l'obésité de l'adulte. Actuellement, il est en attente d'autorisation aux Etats-Unis et en Europe pour être éventuellement commercialisé sous la marque "Victoza" [175] .

### ***VII.1.3 Chirurgie***

Les quelques publications chez l'enfant et l'adolescent obèses semblent confirmer les données de la littérature concernant l'adulte, qui objectivent des pertes de poids significatives et qui durent dans le temps. Mais les études restent insuffisantes, notamment sur les complications à long terme, pour en faire actuellement un traitement de la surcharge pondérale chez les jeunes obèses [176,177].

## **VII.2 Traitement de l'insulinorésistance**

L'insulinorésistance constitue, comme cela a été souligné précédemment, un élément central dans le syndrome métabolique à tel point que cette pathologie est aussi surnommée "syndrome d'insulinorésistance", sa prise en charge pourrait être donc la clé dans le traitement de ce syndrome.

### ***VII.2.1 Mesures hygiéno-diététiques***

Il a été démontré que la nutrition est un facteur d'amélioration direct, indépendamment du BMI, de l'action de l'insuline et donc de lutte contre

l'insulinorésistance [169]. Il est en effet bien établi, par exemple, que plus une alimentation est riche en graisses saturées, plus elle est source d'entrave à l'action de l'insuline. De plus une étude argentine, chez des enfants et adolescents, a montré que la consommation du lait était significativement associée avec une diminution de l'insulinorésistance, indépendamment du BMI; par exemple les enfants consommant 4 verres ou plus par jour avaient un index HOMA-IR d'insulinorésistance [ $\text{Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance} = \text{insulinémie (mUI/l)} \times \text{glycémie à jeun (mmol/l)} / 22,5$ ] deux fois moins élevé que ceux consommant au plus 1 verre par jour. Cela pourrait s'expliquer, entre autres, par le fait que le lait est une source importante de magnésium, ce dernier est inversement corrélé à l'insulinorésistance, à l'insulinémie à jeun et au glucose. Globalement la prévalence du syndrome métabolique chez les consommateurs de lait est inférieure à ceux qui ne le sont pas [178]. La prise de grains complets permet également d'améliorer l'insulinosensibilité et la fonction pancréatique [169].

L'activité physique et la lutte contre la sédentarité sont des moyens très efficaces pour réduire directement et rapidement l'insulinorésistance même sans diminution du poids [169].

La réduction pondérale globale et abdominale en particulier, comme souligné auparavant, améliore l'insulinosensibilité.

De même que le fait de proscrire le tabagisme [92].

### ***VII.2.2 Médicaments***

-La metformine est connue pour son action insulinosensibilisatrice, et dont l'utilisation est approuvée dès l'âge de 10 ans à la fois par la FDA et l'agence

européenne du médicament (EMA). Elle a été testée avec succès chez des enfants afin de diminuer l'insulinorésistance dans le cadre d'un syndrome métabolique ou d'un pré-syndrome métabolique (présence d'une ou de 2 anomalies des composants du syndrome métabolique), et pour atténuer le risque cardio-vasculaire.

Citons pour exemple cette étude chinoise sur des enfants de 10 à 16 ans atteints de syndrome métabolique, chez qui une modification du mode de vie associée à une posologie faible de metformine à 500 mg /jour pendant seulement 3 mois a permis une amélioration des signes cliniques, une augmentation significative de l'adiponectine et une diminution significative de l'insulinorésistance [30].

De même que Kay et coll de l'université de Tennessee ont mis en évidence une augmentation significative de l'insulinosensibilité, ainsi que des diminutions significatives de la masse adipeuse, des concentrations plasmatiques de leptine, du cholestérol, des triglycérides et des acides gras libres chez des adolescents obèses non diabétiques ayant reçu 850 mg x2/jour de metformine durant 8 semaines, comparativement à un groupe sous placebo. Les deux groupes étaient sous régime hypocalorique [179].

Les résultats d'une étude sur des adolescentes non diabétiques ont montré une élévation de 50% de l'insulinosensibilité et un moindre profil athérogène lipidique après 3 mois de traitement par metformine [180].

Par ailleurs, Jack Yanovski, chef de la direction générale du développement de l'endocrinologie de l'Institut National de Santé sur la croissance et l'obésité aux Etats-Unis, a présenté, lors du 90<sup>ème</sup> congrès annuel (en juin 2008) de la Société d'Endocrinologie, les résultats d'une étude où un échantillon d'enfants obèses âgés de 6 à 12 ans ayant une insulinorésistance a été divisé en deux groupes : le premier (n=53) a reçu de la metformine à une dose de 1000 mg x 2 /jour pendant

6 mois; le second (n=47) était sous placebo. Les deux groupes étaient sous régime et recevaient également une supplémentation en vitamine B12 (la metformine peut entraîner un déficit en vitamine B12). Les résultats ont objectivé chez le groupe ayant pris de la metformine des diminutions de l'indice HOMA-IR, du BMI, de la masse grasse, de la GAJ et du cholestérol total avec respectivement -0,19 ; -0,91 kg/m<sup>2</sup>; -1,4kg; -2,4 mg/dl ; -9,9mg/dl; alors qu' au contraire le groupe placebo a eu des augmentations du HOMA-IR, du BMI, de la masse grasse ,de la GAJ et du cholestérol total avec respectivement +0,95 ; +0,23 kg/m<sup>2</sup> ; +2,1 kg ; +1,6mg/dl; +1,1mg/dl. Les différences entre ces deux groupes étaient significatives. Concernant les effets secondaires, bien que la concentration plasmatique de la vitamine B12 a baissé dans le groupe sous metformine, elle est restée dans l'intervalle des valeurs normales. Des troubles digestifs (diarrhée, nausées...) et une asthénie étaient plus rapportés chez les patients sous metformine, surtout au début du traitement, s'atténuant par la suite et restant bien tolérés. D'autre part aucun cas d'acidose lactique n'a été signalé (ce qui est conforme aux données statistiques de la FDA chez les enfants et adolescents). Néanmoins, malgré les bons résultats de la metformine dans cette étude, en terme d'efficacité et de tolérance pour améliorer certains aspects du syndrome métabolique de l'enfant et l'adolescent, Yanovski juge que ces données restent insuffisantes pour que ce médicament soit utilisé en pratique courante dans ce cadre, et préconise de réaliser des études longitudinales sur de long terme [181].

- Les thiazolinediones, surnommés également les glitazones (Rosiglitazone, Pioglitazone, Troglitazone), ont une action insulinosensibilisatrice plus puissante que la metformine par l'intermédiaire de leur effet agoniste sur les

récepteurs PPAR  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptors  $\gamma$ ), à la fois au niveau du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie. Des études chez l'adulte ont prouvé son efficacité sur l'insulinorésistance, le syndrome métabolique et la prévention du diabète de type 2. Cependant, ce médicament maintient voire aggrave la surcharge pondérale, de même qu'il est parfois responsable de toxicité hépatique pouvant être grave, ce dernier point a motivé l'arrêt de la commercialisation du Troglitazone en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis. De plus il y a un manque de données chez les sujets de moins de 18 ans. Donc à ce jour, cette classe thérapeutique n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent [182,150,172].

-Il a été constaté également que le rimonabant a des effets positifs directs sur l'insulinosensibilité chez l'adulte [174].

### **VII.3 Traitement de la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et de l'intolérance au glucose**

#### ***VII.3.1 Traitement de la dyslipidémie***

##### VII.3.1.1 Traitement du taux du cholestérol HDL(HDL-C) bas et de l'hypertriglycéridémie (TG)

L'hypertriglycéridémie et le taux bas du cholestérol HDL sont 2 paramètres du syndrome métabolique, le traitement de chacun d'entre eux rentre dans le cadre de la prise en charge globale du syndrome métabolique.

#### *a) Seuils de traitement*

Il existe actuellement 2 classifications:

◆ Les critères de la NCEP (National Cholesterol Education Programme) publiés en 1992 pour la tranche d'âge des 2-19ans:

-HDL-C bas si  $\leq 0,91$  mmol/l (0,35 g/l)

-TG élevés si  $\geq 1,13$  mmol/l (0,99g/l) de 2 à 9 ans

$\geq 1,47$  mmol/l (1,29g/l) de 10 à 19 ans

◆ La nouvelle classification (12-19 ans)[ 183]:

Une nouvelle étude, à partir d'une population jeune américaine, a établi les valeurs du bilan lipidique chez les enfants de 12 à 19 ans, représentées par des courbes en percentile selon l'âge et le sexe. Ces courbes ont l'avantage de rejoindre les valeurs seuils de l'adulte pour lesquelles on a pu établir un risque cardio-vasculaire, mais ne concernent que les enfants de plus de 12 ans .Si on reprend les valeurs seuils à risque chez l'adulte définies par la NCEP, on obtient les équivalences suivantes:

- HDL-C bas si  $< 26^{\text{ème}}$  percentile
- TG élevés si  $\geq 95^{\text{ème}}$  percentile

Toutefois, les valeurs de référence recommandées à ce jour pour la prise en charge thérapeutique restent celles de la NCEP [184].

### b) modalités de traitement

De nombreuses études ont montré que l'exercice physique (surtout s'il est régulier) est susceptible d'entraîner une élévation du cholestérol HDL, ainsi que l'amélioration de la fonction endothéliale chez l'enfant et adolescent. Cet effet sur la réduction du taux des triglycérides est moins constant, il serait plus observé chez les sujets avec surcharge pondérale [166].

Concernant le régime alimentaire préconisé, l'American Heart Association (AHA) et l'American Academy of Pediatrics (AAP) recommandent pour augmenter le HDL-C et abaisser la triglycéridémie à partir de l'âge de 2 ans, de prendre plus de fruits et légumes, plus de grains complets et de céréales, d'utiliser des huiles végétales et des margarines légères qui sont pauvres en acides gras saturés et acides gras trans au lieu du beurre ou d'autres graisses animales, de restreindre les aliments et boissons sucrés. La proportion d'acides gras saturés doit être limitée à moins de 10% et les acides gras trans à moins de 1% [164]. L'AHA préconise par ailleurs un régime de 6 à 12 mois et une modification du mode de vie appliqués à toute la famille [185,186]. Plusieurs études ont prouvé l'efficacité et la sûreté de ce type de régime chez l'enfant [121].

Pour la pharmacothérapie visant l'hypertriglycéridémie, les fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), qui sont des activateurs des récepteurs PPAR $\alpha$ , ont montré leur efficacité. Le gemfibrozil, à la dose de 600 mg x 2 / jour réduit le taux de triglycérides d'environ 50%. Les fibrates sont habituellement bien tolérés, mais des myalgies et une élévation des enzymes musculaires peuvent occasionnellement apparaître. Ils augmentent aussi le risque de calcul biliaire et potentialisent l'action de la warfarine (anticoagulant) [187]. Par ailleurs, comme chez l'adulte, on peut se poser la question de prescrire un traitement qui ne semble pas réduire le risque cardio-vasculaire [188]. C'est pour ces raisons que de nombreux experts s'accordent à dire que ce médicament ne doit être donné chez les enfants qu'à partir de l'âge de 10 ans et qu'en cas de valeurs de taux de triglycérides très élevé, pour cause de risque de pancréatite. Des divergences persistent néanmoins quant à la valeur seuil précise de triglycéridémie pour

laquelle ce médicament est indiqué. De Castro et al dans un article publié dans la revue de la Société Brésilienne de Pédiatrie, avancent la valeur de 400 mg/dl de TG pour traiter par les fibrates et éviter la progression vers une pancréatite [189]. Tandis qu'elle est de 500 mg/dl pour Peter O et al [190]. L'AHA a publié ses recommandations en 2007, où ses experts jugent que ce traitement doit être démarré dans 2 cas de figures : un seul résultat de TG >700 mg/dl ou une valeur persistante de TG >350 mg/dl [191]. Toutefois, les dernières recommandations de l'AAP de 2008 préconisent que les fibrates peuvent être données pour cette tranche d'âge pour des seuils plus bas (tels que définies par la NCEP en 1992), à condition que ce soit sous la supervision d'un médecin spécialisé en anomalies lipidiques infantiles [192]. L'usage d'huile de poisson ou de médicament apportant des acides gras oméga 3 est une alternative thérapeutique. Une prise quotidienne de 2 à 5 g d'acides gras oméga 3, correspondant à 6 à 15 g d'huile de poisson, réduit de 50% le taux de triglycérides chez les adultes. Mais aucun essai clinique sur l'enfant pour cet effet n'existe.

Concernant la baisse du HDL-C, les fibrates permettent une amélioration modérée du taux plasmatique de l'ordre de 20% [187]. La vitamine B3 (appelée également niacine) permet une augmentation plus importante du taux de HDL-C et agit aussi sur les taux de LDL-cholestérol, de triglycérides avec une action combinée sur l'oxydation lipidique et la fonction endothéliale [193]. Mais ce traitement provoque des effets secondaires plus importants qu'avec les fibrates. Comme le montre cette étude réalisée chez une population pédiatrique avec une dose allant de 500 à 2200 mg/jour sur 8 mois, ayant engendré divers effets indésirables (réversibles) chez 76% des enfants, dont l'élévation des transaminases et une myopathie. L'effet secondaire le plus fréquent reste

toutefois le flush (érythème congestif de la partie supérieur du corps) qui peut être réduit en prenant de l'aspirine avec la niacine lors du repas, cependant, du fait que l'utilisation de l'aspirine est déconseillée chez les enfants (risque de syndrome de Reye), l'ibuprofène peut être une alternative [194]. La vitamine B3 combinée aux fibrates majore le risque de lyse musculaire. Donc les effets secondaires de la niacine rendent son utilisation difficile en pédiatrie [195].

#### VII.3.1.2 Traitement de l'hypercholestérolémie LDL

Bien que l'hypercholestérolémie LDL ne soit pas un composant du syndrome métabolique, la présence de ce dernier ou d'au moins 2 autres facteurs de risque cardio-vasculaire en plus de l'hypercholestérolémie LDL abaisse le seuil à partir duquel l'élévation du cholestérol-LDL est traitée par pharmacothérapie (après échec des mesures hygiéno-diététique), en passant de 190 mg/dl à 160 mg/dl, voir à 130 mg/dl si un diabète (complication du syndrome métabolique) est associé. Donc il nous semble nécessaire d'évoquer en détail la prise en charge de cette anomalie lipidique, à côté de celle du syndrome X. Rappelons aussi que lors du syndrome métabolique, la proportion de particules LDL petites et denses prédomine au dépend de celles de grande taille moins athérogènes.

a) Valeurs normales et seuil de traitement

**Tableau n°6: Normes de LDL-cholestérol chez l'enfant selon la NCEP en 1992[184]**

Taux de LDL -cholestérol	Normal	Limite	Elevé
Valeurs en mmol/l	<2,85	2,85- 3,37	≥3,37
Valeurs en mg/dl	<110	110-130	≥130

Les mesures hygiéno-diététiques doivent débiter dès les valeurs limites d'hypercholestérolémie, à partir de l'âge de 2 ans. De nouvelles valeurs selon l'âge et le sexe en courbes de percentiles ont été publiées, cependant elles sont spécifiques aux adolescents américains et limitées aux enfants âgés de 12 à 19 ans [183].

Selon les recommandations à la fois de l'AAP [192] et de Peter O et al [190] publiées en 2008, les médicaments hypocholestérolémiants de référence (statines et chélateurs de sels biliaries) sont indiqués à partir de l'âge de 8 ans dans 3 cas de figures :

- Cholestérolémie LDL >190 mg/dl isolée, après échec des mesures hygiéno-diététiques.
- -Cholestérolémie LDL > 160 mg/dl associé à au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaire ou à un syndrome métabolique ou à un antécédent familial d'accident cardio-vasculaire précoce, après échec des mesures hygiéno-diététiques.
- Cholestérolémie LDL >130 mg/dl associé à un diabète sucré.

### b) Modalités de traitement

Il a été prouvé que l'activité physique diminuait la proportion des particules LDL petites et denses au profit de celles de grande taille. L'AHA et l'AAP recommandent pour le régime de limiter la consommation des œufs (2 à 3 par semaine), de viande rouge et de privilégier la prise de légumes, de poissons; d'utiliser du lait de faible teneur en matière grasse, de la margarine légère au lieu du beurre, et de l'huile végétale [164].

La cholestyramine (Questran) est un chélateur des sels biliaires qui a une action prouvée sur la réduction de la cholestérolémie LDL chez l'enfant, sans interférer sur la croissance. Ses effets secondaires sont rares (digestifs principalement). Certains auteurs conseillent même de la donner chez les enfants de moins de 8 ans. Sa posologie efficace est en fonction de la concentration en cholestérol-LDL et non du poids, avec une supplémentation en vitamine D nécessaire [196].

La statine (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) est beaucoup plus efficace sur la réduction du cholestérol-LDL que la cholestyramine. De multiples études sur de larges échantillons d'enfants de 8 à 17 ans ont montré leur efficacité (notamment sur les troubles de la fonction artérielle) et leur tolérance (effets secondaires rares et transitoires, sans interférence avec la croissance). Les statines utilisées chez l'enfant sont la pravastatine, l'atorvastatine, lovastatine et la simvastatine [121,197,198].

A côté de ces 2 médicaments de référence, il en existe d'autres dont la recommandation est discutée :

L'ézetimibe (inhibiteur de l'absorption du cholestérol) entraîne une baisse significative du LDL-cholestérol chez l'adulte avec une bonne tolérance, mais aucune étude chez l'enfant n'a été retrouvée; ce qui fait que plus de données sont nécessaires avant la prescription de ce médicament chez l'enfant. Enfin, concernant les oméga 3 (sardine, huile de colza...) et les phytostérols (présents dans certains yaourts, huiles et margarines), les premiers diminuent la part des particules LDL petites et denses, et les seconds font chuter le taux du cholestérol LDL chez l'enfant. Néanmoins il est plus préconisé chez l'enfant, de prendre une alimentation riche en ces produits mais à des quantités raisonnables, au lieu de leur forme pharmaceutique, et cela d'une manière adjuvante aux médicaments de référence (cholestyramine, statines) [121,199,200].

### ***VII.3.2 Traitement de l'hypertension artérielle***

Le syndrome métabolique est l'une des causes expliquant la présence d'une HTA essentielle chez l'enfant.

Selon les courbes de références françaises d'André J.P et al, 3 grades d'hypertension artérielle (HTA) ont été définis en fonction de l'écart par rapport au 97,5<sup>e</sup> centile (voir annexe 4 et 5) :

- La pression artérielle (PA) est normale lorsque le chiffre de pression systolique et/ou diastolique est inférieur à la valeur du 90<sup>e</sup> percentile (pour l'âge, le sexe et la taille).
- Le stade de préhypertension artérielle se situe entre le 90<sup>e</sup> et 97,5<sup>e</sup> percentile.
- L'hypertension artérielle limite correspond à un écart inférieur à 10 mmHg au-dessus de la valeur du 97,5<sup>e</sup> centile.

- L'hypertension artérielle confirmée correspond à un écart entre 10 et 30 mmHg au-dessus de la valeur du 97,5<sup>e</sup> centile.
- L'hypertension artérielle menaçante correspond à un écart supérieur à 30 mmHg au-dessus de la valeur du 97,5<sup>e</sup> centile : c'est une urgence thérapeutique.

Les mesures doivent être prises lors de trois consultations différentes, dans de bonnes conditions.

Les mesures hygiéno-diététiques restent toujours nécessaires. Elles se basent entre autres sur une réduction de l'insulinorésistance et du poids, ainsi une baisse de 10% du BMI induit une baisse de 8 à 12 mmhg de PA [201,202]. Ces mesures reposent aussi sur l'exercice physique régulier, la limitation des apports en sel et sodium à 1,2 g/jour, l'abstention du tabagisme [203]. Plusieurs études ont démontré également que l'augmentation des apports en calcium et en potassium par la prise par exemple de produits laitiers améliore les chiffres de la tension artérielle, en effet Hirschler et al ont prouvé que chez des enfants, la consommation de lait est associée directement à une baisse de la tension artérielle indépendamment du BMI [178]. De même, l'étude DASH (Dietary Approach To stop Hypertension) chez l'adulte a objectivé que, comparativement au régime exclusivement enrichi en fruits et légumes, l'adjonction de produits laitiers allégés (environ 800 mg/jour de calcium) permettait une réduction supplémentaire significative de 2,7 et 1,9 mm Hg pour respectivement la tension systolique et la diastolique, [203]. Ces résultats apparaissent concordants avec les données issues d'études d'observation, données résumées dans une méta-analyse estimant que pour 100 mg de calcium alimentaire ingéré, il existe une

réduction attendue de 0,39 mm Hg pour la pression systolique et 0,35 mm Hg pour la diastolique [204].

Dans l'étude française CARDIA, la consommation de produits laitiers était inversement associée au risque de développer une hypertension artérielle chez des sujets en surcharge pondérale [205].

Signalons que les recommandations pour le lait sont de 2 verres par jour chez les 4-8 ans et de 3 verres par jour chez ceux âgés entre 9 et 18 ans [178].

Les indications du traitement pharmacologique chez l'enfant telles que retrouvées dans plusieurs articles [122,206] concernent :

- L'HTA immédiatement menaçante
- L'HTA symptomatique
- La mise en évidence de dommages sur des organes (hypertrophie ventriculaire gauche, protéinurie, rétinopathie hypertensive)
- L'HTA associée à un diabète
- L'HTA persistante après échec de 6 mois minimum de mesures hygiéno-diététiques.

Les classes les plus utilisées chez l'enfant sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), les inhibiteurs calciques (IC), les diurétiques (D) et les bêta-bloquants ( $\beta$ -). Un certain nombre de médicaments ont été approuvés par la FDA pour un usage pédiatrique: hydrochlorothiazide (D); amlodipine (IC); propranolol ( $\beta$ ); losartan, irbesartan (ARAII); lisinopril, fosinopril, élanapril, benazepril (IEC).

Il n'y a pas de préférence pour l'une ou l'autre des classes d'antihypertenseurs. Mais toutefois, du fait que les IEC et les ARAII sont plus préconisés chez des patients présentant un diabète type 2 ou une intolérance au glucose, et que la situation où on a ces anomalies de la glycémie associées avec une HTA est fréquente en cas de syndrome métabolique, les pédiatres seront souvent amenés dans le cadre de la prise en charge de ce syndrome à prescrire ces deux classes en première intention. Par ailleurs, le choix en premier lieu de bêta-bloquants ou d'inhibiteurs calciques convient en cas de migraine, et les diurétiques restent utiles en cas néphropathie avec rétention hydrosodée [122,206]. En cas d'utilisation concomitante de fibrates, il est conseillé de prescrire un inhibiteur calcique ou un ARA II, car il y a une interaction entre les fibrates et les autres classes d'antihypertenseurs. Donc le choix de la classe thérapeutique est guidé par le contexte.

Il est préconisé d'augmenter les doses progressivement avec comme objectif principal la baisse de la PA en dessous du 97,5<sup>e</sup> percentile voir en dessous du 95<sup>e</sup> percentile. En cas d'échec d'une monothérapie, on pourra associer les médicaments selon les mêmes règles que chez l'adulte afin de rechercher des synergies d'actions.

### VII.3.3 Intolérance au glucose

L'intolérance au glucose (pré-diabète) peut être définie par une glycémie à jeun (GAJ) entre 1 et 1,26 g/l ou une glycémie après 2 heures d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) entre 1,4 g/l et 2g/l.

L'insulinorésistance conduit à l'élévation de l'HGPO d'abord puis de la GAJ ensuite. Par ailleurs, La glycémie est un facteur de risque cardio-vasculaire continu pour l'apparition de maladies cardio-vasculaires [199,200]; de plus il y a

un grand risque d'évolution vers un diabète de type 2 en cas de pré-diabète (1/3 évoluent vers un diabète [207]), d'où la nécessité de le traiter. Dans ce contexte, Il a été clairement démontré que les mesures hygiéno-diététiques, qui sont les mêmes que celles recommandées pour lutter contre l'insulinorésistance (avec une attention particulière à la nécessité de proscrire les aliments et boissons sucrés), étaient très efficaces pour prévenir l'apparition du diabète de type 2 chez les sujets avec une intolérance au glucose.

Pour ce qui est du traitement médicamenteux, la metformine a montré à plusieurs reprises qu'elle pourrait être efficace vis-à-vis de l'intolérance au glucose en permettant de réduire la glycémie à jeun chez l'enfant. A l'image de ces 2 essais cliniques conduits l'un par Freemak et al [208] et l'autre par Yanovski et al [181] chez des jeunes obèses avec une hypérinsulinémie à jeun, chez qui la metformine a permis de réduire la glycémie à jeun. La metformine, en effet, diminue la glycémie en réduisant la production hépatique du glucose et son absorption intestinale, en plus de son action insulinosensibilisatrice.

Cependant, concernant la possibilité d'utiliser la metformine dans la pratique clinique courante en pédiatrie pour traiter une intolérance au glucose, certains chercheurs restent prudents pour l'instant du fait principalement d'un manque de données à long terme sur son utilisation. D'autres y sont favorables, à l'image des experts de l'AHA qui ont publié très récemment en 2009 un article, où ils jugent que chez l'enfant et l'adolescent avec une surcharge pondérale, une intolérance au glucose dans le cadre d'un syndrome métabolique ne répondant pas aux mesures hygiéno-diététiques nécessite l'utilisation d'un insulinosensibilisateur tel la metformine, s'inspirant en cela d'autres recommandations [169].

Il est à signalé également que la NHLBI (The National Heart Lung and Blood Institute) qui est une organisme public, faisant partie du département de santé américain, va publier prochainement ses recommandations pour la prise en charge de facteurs de risque cardio-vasculaire chez l'enfant [121] (actuellement, nous n'avons pas encore de données sur ces recommandations).

#### **VII.4 Traitement des complications**

A cause de l'augmentation de l'incidence de l'obésité infantile au monde, les pédiatres sont de plus en plus confrontés à des pathologies qui se voyaient auparavant uniquement chez l'adulte, comme le diabète de type 2, le SOP ou encore les NAFLD. La prise en charge chez l'enfant de ces complications du syndrome métabolique va être étudiée dans ce chapitre.

##### ***VII.4.1 Traitement du diabète de type 2***

Il semble que les mécanismes impliqués dans l'apparition d'un diabète de type 2 chez l'adulte soient les mêmes que chez l'enfant. On pourra retrouver donc chez l'enfant, à un stade précoce de diabète, certaines anomalies : Insulinorésistance, baisse de la sécrétion d'insuline, hyperglycémie initialement post-prandiale puis à jeun.

Les règles hygiéno-diététiques (correction de la surcharge pondérale, lutte contre la sédentarité, amélioration des habitudes alimentaires...) doivent être entreprises dès les premiers stades tant que c'est encore réversible et éviter l'évolution vers un diabète. Au stade de diabète, il semble nécessaire d'avoir au moins les mêmes objectifs que chez l'adulte, l'importance des lésions diabétiques

tant micro que macrovasculaires étant d'autant plus importantes que le diabète est ancien et que le contrôle glycémique n'est pas atteint.

La rapidité du recours à un traitement hypoglycémiant dépendra du tableau initial. Face à une hyperglycémie sans complications, des mesures hygiéno-diététiques peuvent être entreprises initialement. En cas de tableau plus bruyant tel que l'acidocétose ou l'hyperosmolarité, un traitement pharmacologique associé aux règles hygiéno-diététiques seront proposés. L'objectif thérapeutique est d'atteindre et de maintenir un taux d'hémoglobine glyquée HbA1C < 7%, une GAJ < 1,2 g/l, en plus de la correction pondérale. Ces valeurs cibles doivent être maintenues au long cours si l'on veut éviter l'apparition de complications vasculaires précoces associées au diabète.

Pour les mesures hygiéno-diététiques : Elles se basent avant tout sur l'activité physique et la diététique; mais un autre volet tout aussi important reste la nécessité que l'enfant diabétique participe avec sa famille à des programmes éducatifs afin de comprendre la maladie, ses risques, prendre conscience de l'intérêt du suivi et du dépistage des complications et savoir comment utiliser le lecteur de la glycémie capillaire. Une psychothérapie est également fortement recommandée.

Concernant la pharmacothérapie le prescripteur a le choix en première intention entre l'insuline et les anti-diabétiques oraux.

Le recours à l'insuline apparaît néanmoins nécessaire en cas de non contrôle strict sous antidiabétiques oraux. A l'inverse, il semble possible chez certains enfants, après un traitement initial par insuline, que les antidiabétiques oraux prennent le relais après un contrôle glycémique strict sur une longue

durée, car ces derniers permettent une meilleure observance et un meilleur confort pour le patient et sa famille par rapport à l'insuline.

La metformine est actuellement l'antidiabétique oral de première intention et le seul évalué dans le diabète de type 2 chez l'adolescent, dont l'utilisation en Europe et aux Etats-Unis est approuvée dès l'âge de 10 ans. En association avec les mesures hygiéno-diététiques, à la dose de 2 g par jour, il a montré son efficacité chez des adolescents diabétiques en baissant la glycémie à jeun et l'HbA1c. Sa tolérance était bonne chez ces enfants diabétiques avec des signes digestifs (douleur abdominal, diarrhée) notés chez seulement 25% des cas comme chez l'adulte. Ces effets indésirables apparaissent au début du traitement et sont sensiblement améliorés avec le temps [209], comme c'était le cas dans l'étude de Yanovski sur des enfants obèses uniquement hyperinsulinémiques [184]. De plus sa prise au milieu du repas peut diminuer ces effets digestifs. Le risque potentiel d'acidose lactique ne constitue pas une réelle menace chez l'adolescent, car il est généralement lié à d'autres pathologies rarement présentes à cet âge (insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire ou hépatique), contre-indiquant son utilisation si elles sont présentes. Du fait de la proximité du poids de l'adolescent de celui de l'adulte, il paraît raisonnable d'utiliser les mêmes doses. Les autres antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémifiants, inhibiteur de l'alphaglucosidase...), bien qu'ils aient montré leur efficacité chez l'adulte, ne sont pas recommandés actuellement en pédiatrie, du fait du manque d'études et du risque avec certains d'hypoglycémie.

#### ***VII.4.2 Traitement des NAFLD***

Le principal risque du NASH et du NAFLD en général est l'évolution vers une cirrhose hépatique, dont le seul traitement curatif reste à ce jour la

transplantation hépatique avec ce que cela signifie comme problèmes par rapport, entre autres, à la recherche de donneur, au coût et au risque de rejet de la greffe.

Actuellement il n'existe aucune pharmacothérapie dont l'utilisation est approuvée pour traiter spécifiquement la NAFLD ou sa forme la plus grave le NASH chez l'enfant et l'adolescent.

Le traitement, avant le stade de cirrhose, repose sur des mesures visant la perte de poids (incluant un régime et une activité physique) qui s'accompagne d'une amélioration du bilan hépatique et des autres anomalies métaboliques chez la plupart des enfants obèses [147]. Il est préconisé également d'éviter la prise de médicaments non indispensables ou ayant une toxicité hépatique.

Les recherches sur une pharmacothérapie destinée à traiter cette pathologie restent intenses. Les classes de médicaments faisant l'objet de ces recherches comprennent les insulinosensibilisateurs, les médicaments visant à diminuer l'inflammation hépatique tels que les anti-oxydants (vitamineE), les anti-apoptotiques (Taurine...) et les anti-cytokines [210].

Dans une étude conduite sur 24 semaines chez 10 enfants obèses avec une NAFLD, la metformine a permis de diminuer le taux des ALAT et l'importance de la stéatose [211]. Tandis que dans une autre étude récente sur 24 mois chez 57 enfants obèses ou en surpoids avec une NAFLD, la metformine n'a pas apporté d'amélioration supplémentaire par rapport aux modifications de mode de vie seules, vis à vis du taux élevé des transaminases, de la stéatose et des anomalies histologiques hépatiques [212]. Dans l'étude de Lavine sur 11 enfants (avec une NAFLD) ayant pris de la vitamine E pendant 4 à 10 mois, on a pu observé une normalisation des anomalies du bilan hépatique, en l'absence de

régime [213]. Mais Vajro et al quand à eux n'ont pas trouvé d'amélioration des taux de transaminases après 5 mois de traitement par la vitamine E, chez 14 enfants avec NAFLD [214].

On conclut donc que ces résultats sur la vitamine E et la metformine sont contradictoires, avec un problème commun qui est la taille réduite de l'échantillon.

Toutefois, une étude est en cours, portant le nom de "TONIC" (The Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Children), conduite par l'institut public américain "The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)" concernant l'efficacité de la vitamine E et de la metformine dans le traitement du NAFLD chez un échantillon assez grand de 180 enfants avec cette pathologie, pendant une durée de 2 ans. Il est prévu que les résultats de cette étude soient publiés prochainement, et pourraient constituer un outil pour évaluer l'intérêt de cette pharmacothérapie chez l'enfant [215,216].

#### ***VII.4.3 Traitement du syndrome des ovaires polykystiques***

La prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (SOP) repose sur deux volets:

-Une intervention primaire visant à intervenir sur l'obésité et l'hyperinsulinémie observés lors du SOP, afin de traiter l'un des facteurs étiologiques, de réduire le risque cardio-vasculaire et prévenir la progression vers le diabète de type 2 .La prise en charge de ces 2 paramètres doit se faire selon les modalités mentionnées dans les chapitres précédents.

-Alors que l'intervention secondaire doit être focalisée sur le traitement de l'irrégularité menstruelle et de l'hyperandrogénie.

Par conséquent, c'est dans le cadre de la prise en charge de l'irrégularité menstruelle et de l'oligoménorrhée que les contraceptifs oraux à base d'oestroprogestatifs à faibles doses ont été proposés. Même si on peut craindre une accentuation du risque cardio-vasculaire avec ces contraceptifs s'ajoutant à celui du syndrome métabolique, cependant il a été prouvé que leur utilisation à faibles doses sans tabagisme associé n'entraîne que des majorations minimales et non significatives de ce risque.

Un certain nombre de médicaments ayant une activité anti-androgénique ovarienne et/ou surrénalienne, agissant notamment sur les signes cliniques induits tel l'hirsutisme, ont été proposés, à l'image du spironolactone qui agit sur les récepteurs des androgènes. Les contraceptifs oraux à côté de leurs actions sur la menstruation, diminuent la production des androgènes ovariens et entraînent une amélioration significative de l'hirsutisme, comme la Drospirinone (Yasmine), dont la FDA a approuvé son utilisation autant qu'anti-androgène chez l'adulte. L'utilisation du flutamide (anti-androgène utilisé dans le traitement du cancer de la prostate) a été également décrite. La metformine, à travers son association avec une diminution de la concentration plasmatique en testostérone, permet une réduction minimale de l'hirsutisme. Pour les femmes, il a été même prouvé que la metformine restaure la fertilité, puisqu' en étant associée avec le clomiphène citrate elle augmente de 3 fois les chances d'avoir une grossesse par rapport au clomiphène citrate seul.

Une étude chez des adolescentes avec SOP a objectivé qu'une thérapie combinée de metformine et de flutamide à faibles doses a permis d'augmenter

l'insulinosensitivité, le taux d'ovulation (qui est passé de 7% à 87% après 9 mois), avec une diminution du taux des androgènes. Par conséquent cette combinaison thérapeutique peut constituer une option intéressante dans la prise en charge du SOP chez les adolescentes, même si c'est réversible 3 mois après l'arrêt du traitement [180]. Signalons que l'action de ces anti-androgènes sur l'hirsutisme reste assez décevante, chez les patientes atteintes de SOP. En effet, elle entraîne dans la plupart des cas juste une diminution de son intensité sans le faire disparaître complètement, d'où une possibilité d'avoir recours à un traitement complémentaire mécanique tel le Laser [217].

La place de la chirurgie dans la prise en charge du SOP reste très discutée.



# **Partie pratique**

# **Matériel et méthodes**

## **I. POPULATION ETUDIEE**

Nous avons procédé à une étude rétrospective qui a portée sur un échantillon d'enfants et adolescents suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique P2A à l'hôpital d'enfants de Rabat entre les mois de janvier 2002 et avril 2009.

Cette étude concernait les enfants âgés de 10 à 15 ans ayant consulté pour obésité. La totalité de ces enfants étaient marocains, provenant de divers régions du Maroc, à la fois du milieu rural et urbain.

Au niveau du service P2A, la prise en charge des enfants et adolescents obèses est multidisciplinaire faisant intervenir des pédiatres, une diététicienne ainsi qu'une biologiste.

## **II. PARAMETRES ETUDIES**

Chez nos patients obèses, une fiche d'exploitation a été établie pour chacun d'entre eux comprenant :

- Identité : âge, sexe et étiologie de l'obésité.
- Données de l'examen clinique :
  - Poids (kg) et taille (m)
  - Tour de taille (TT ou périmètre ombilical) en cm: mesuré à mi-distance entre la dernière côte et l'épine iliaque antéro-supérieure, en fin d'expiration.
  - Tensions artérielles systolique et diastolique en mmHg (mesurées à l'aide du tensiomètre "Vasquez")

- Bilan biologique:
  - Glycémie à jeun (GAJ) en g/l ou en mmol/l
  - Triglycérides, cholestérol HDL, cholestérol LDL en g/l
  - insulïnémie à jeun (ins) en mUI/l
  - acide urique en mg/l
  - ALAT(GPT) en UI/l
- Certaines données ont été calculées:
  - Le BMI (ou IMC) = poids (kg)/taille<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)
  - BMI/BMI<sub>médian</sub>(%)\*=
$$\frac{\text{BMI du patient} \times 100}{\text{BMI du 50\text{ème} percentile selon \text{âge et sexe}}$$
  - TT/TT<sub>médian</sub>(%)\*=
$$\frac{\text{TT du patient} \times 100}{\text{TT du 50\text{ème} percentile selon \text{âge et sexe}}$$
  - HOMA-IR= [ins(en mU/l)xGAJ(en mmol/l)]/22,5

\*Résultats exprimés en pourcentage par rapport à la valeur du 50<sup>ème</sup> percentile du TT ou du BMI de la population de référence. Le 50<sup>ème</sup> percentile est appelé médiane puisqu'il correspond à la valeur centrale qui partage les données en 2 parties égales.

### **III. DEFINITION ET COURBES DE L'OBESITE UTILISEES(VOIR ANNEXES 6 ET 7)**

L'obésité est définie dans notre étude par un BMI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile à partir des courbes de référence françaises établies par le Programme National de Nutrition et Santé (PNNS) selon l'âge et le sexe.

Par ailleurs, ces courbes françaises définissent deux niveaux d'obésité

- Obésité de degré 1
- Obésité de degré 2

#### **IV. DEFINITION DU SYNDROME METABOLIQUE UTILISEE**

Nous avons utilisé la définition pédiatrique de l'IDF publiée en 2007 qui correspond à l'association:

- ◆ D'un tour de taille  $\geq 90^{\text{ème}}$  percentile ou valeur seuil pour l'adulte si inférieur (courbe de référence américaine pour les enfants d'origine européenne [voir annexe 8 ]).
- ◆ A au moins 2 des critères suivants:
  - Tension artérielle systolique  $\geq 130$ mmHg ou diastolique  $\geq 85$ mmHg
  - Triglycérides  $\geq 150$  mg/dl (1,5mmol/l)
  - Cholestérol HDL  $< 40$ mg/dl ( $< 1,03$ mmol/l)
  - Glycémie à jeun  $\geq 100$ mg/dl ( $\geq 5,6$ mmol/l)

Avec hyperglycémie provoquée par voie orale recommandée mais pas obligatoire si glycémie à jeun  $\geq 100$ mg/dl

#### **V. METHODE STATISTIQUE**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 13.0 pour windows. Les variables quantitatives ont été exprimées par le calcul des moyennes  $\pm$  écarts types. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test non paramétrique de Mann-Whitney U. Le test de khi-2 à été utilisé pour la comparaison des prévalences des variables qualitatives du sexe et de l'étiologie de l'obésité.

Une valeur de p est considérée comme significative quand elle est inférieure à 0,05.

**Remarque:**

Des références turques et anglaises pour le tour de taille ont été utilisées, mais uniquement pour évaluer la prévalence du syndrome métabolique au niveau de la totalité de l'échantillon étudié (le reste des calculs et des résultats ont été réalisés en utilisant les références américaines des enfants d'origine européenne).

# Résultats

## **I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE**

Sur les 89 dossiers consultés, seuls **53** ont été retenus.

Les 36 dossiers exclus étaient inexploitable pour l'étude du syndrome métabolique.

### **I.1 Répartition selon le sexe**

Dans notre série, les garçons étaient largement majoritaires puisqu'ils représentaient environ **2/3** de la population.

**Tableau n°7: Répartition de notre échantillon selon le sexe**

	Nombre	Pourcentage
Garçons	35	66%
Filles	18	34%
Total	53	100%

### **I.2 Répartition selon l'âge**

Dans notre échantillon, l'âge moyen était de **12,38±1,58 ans**, avec des extrêmes allant de **10 à 15 ans**. La répartition des patients selon les différentes tranches d'âge est représentée dans le tableau n°8:

**Tableau n°8: Distribution des patients selon le sexe et les différentes tranches d'âge**

	Garçons		Filles		Total	
	n	%	n	%	N	%
10-11 ans	18	51,4	7	38,9	25	47,2
12-13 ans	8	22,9	7	38,9	15	28,3
14-15 ans	9	25,7	4	22,2	13	24,5
Total	35	100	18	100	53	100

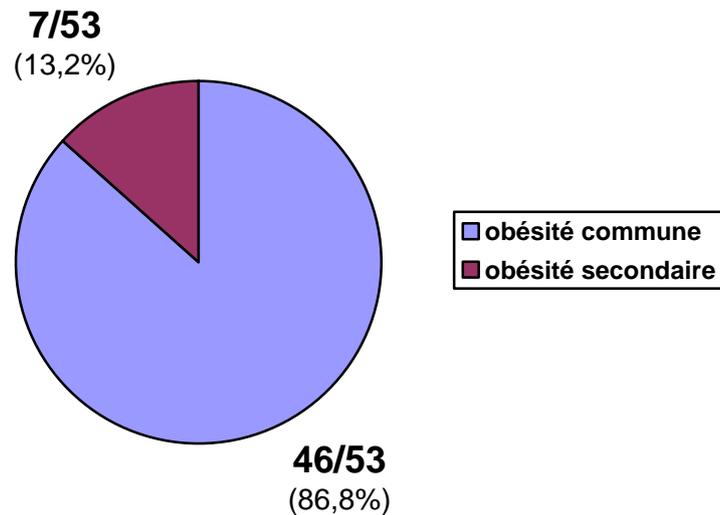
**N: Nombre total de garçons et de filles selon les tranches d'âge.**

**n: Nombre total de garçons ou de filles selon les tranches d'âge.**

### I.3 Répartition selon l'étiologie

L'obésité commune prédominait dans notre échantillon, car elle était présente chez **86,8%** de notre population :

**Figure 4: Distribution des patients selon l'étiologie de l'obésité**

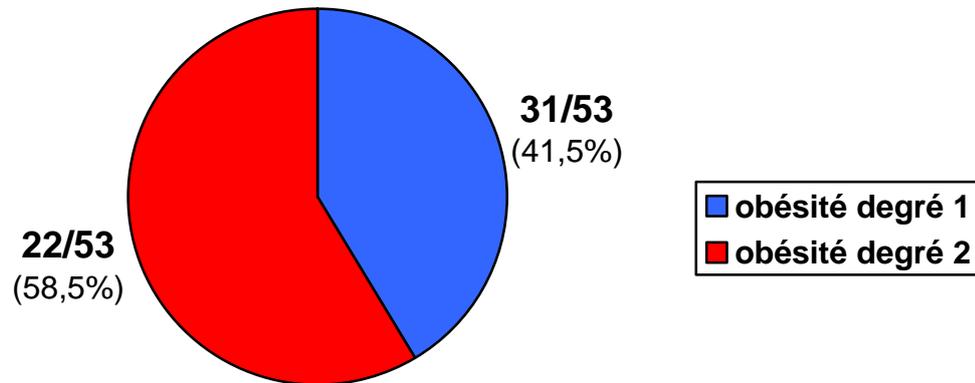


### I.4 Répartition selon le BMI

Dans notre série, la moyenne du BMI était de **27,67±5,09kg/m<sup>2</sup>** avec des extrêmes allant de **20,71 kg/m<sup>2</sup>** à **46,96 kg/m<sup>2</sup>**.

**31** patients avaient une obésité de degré 2 soit **58,5%** comme le montre la figure 5 :

**FIGURE 5: Distribution de la population selon le degré d'obésité**



## **II. RESULTATS SUR LE SYNDROME METABOLIQUE**

### **II.1 Prévalence du syndrome métabolique**

9 individus sur les 53 étudiés avaient un syndrome métabolique selon la définition pédiatrique de l'IDF (selon les références de tour de taille des américains d'origine européenne), ce qui représente une prévalence de 17%. Le même résultat a été obtenu en utilisant les références anglaises et turques du tour de taille.

#### ***II.1.1 Prévalence selon le sexe***

Dans notre série, **22,2%** des patients ayant un syndrome métabolique étaient de sexe féminin contre **77,8%** de sexe masculin.

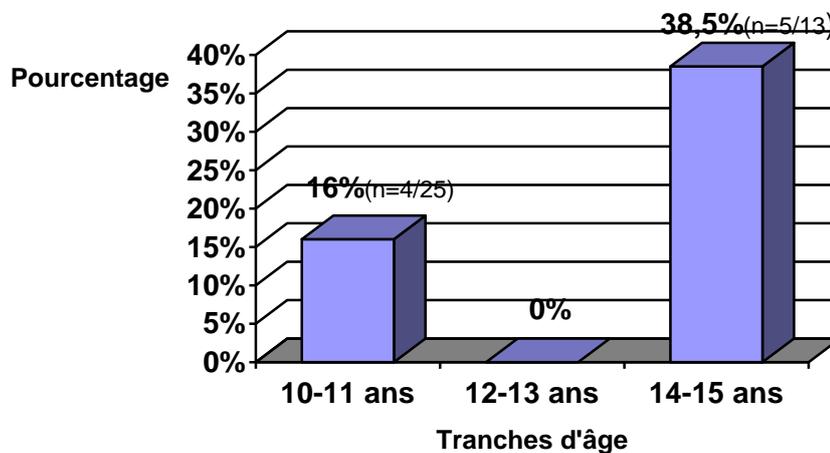
Alors que **11,1%** des filles et **20%** des garçons avaient un syndrome métabolique.

L'analyse statistique [voir tableau n°11] n'a pas montré de différence statistiquement significative de la prévalence du syndrome métabolique en fonction du sexe ( $p=0,41$ )

### *II.1.2 Prévalence selon l'âge*

Dans notre échantillon **38,5%** des sujets âgés entre 14 et 15 ans avaient un syndrome métabolique, alors qu'ils ne représentaient que **16%** de la tranche d'âge entre 10 et 11 ans :

**FIGURE 6: prévalence du syndrome métabolique selon les tranches d'âges**



Notons également que dans notre série, **44,4%** des patients ayant un syndrome métabolique avaient 10 ou 11 ans et **55,6%** avaient 14 ou 15 ans.

Cependant, on n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre l'âge moyen des patients selon leur statut métabolique ( $p=0,678$ ) [voir tableau n°10].

### ***II.1.3 Prévalence selon l'étiologie***

Au niveau de notre échantillon, **88,9%** des patients ayant un syndrome métabolique avaient une obésité commune, contre **11,1%** pour l'obésité secondaire.

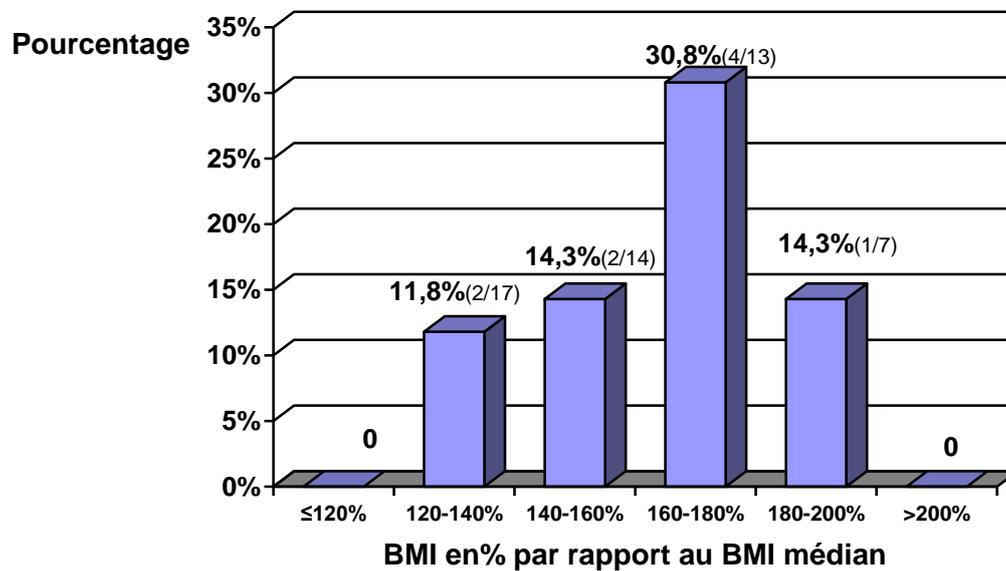
Alors que **17,4%** de ceux avec une obésité commune et **14,3%** avec une obésité secondaire présentaient un syndrome métabolique.

L'analyse statistique [voir tableau n°12] n'a pas montré de différence statistiquement significative de la prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'étiologie ( $p=0,84$ )

### ***II.1.4 Prévalence selon le BMI***

La prévalence du syndrome métabolique a atteint **30,8%** chez la tranche entre 160 et 180% du BMI en% du BMI médian:

**Figure 7: Taux du syndrome métabolique selon les tranches de BMI en% du BMI médian**



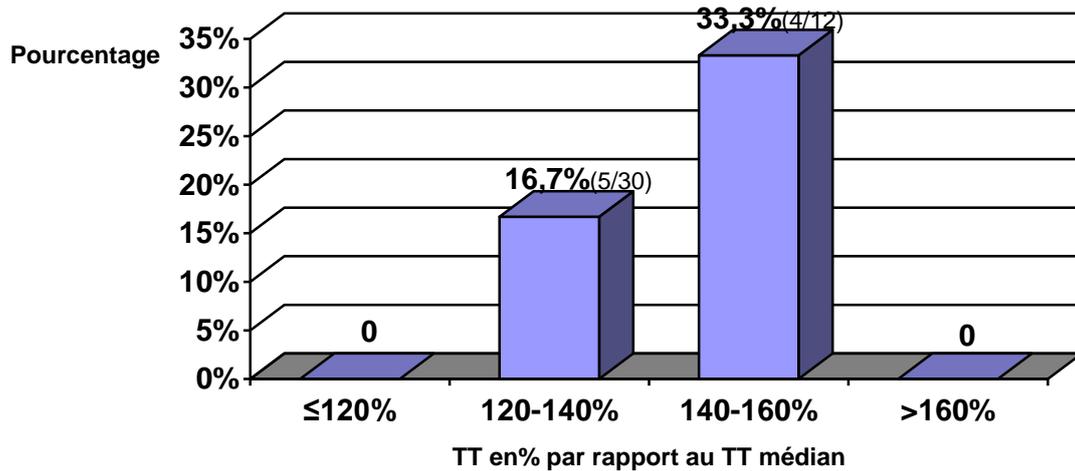
7 patients sur les 9 ayant un syndrome métabolique ont une obésité du degré 2 soit **77,8%**, alors que **22,2%** ont une obésité du degré 1.

Toutefois, on n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre le BMI moyen des patients selon leur statut métabolique ( $p=0,227$ )[voir tableau n°10].

### II.1.5 Prévalence selon le tour de taille

1/3 des patients dont le tour de taille se situait entre 140 et 160% du tour de taille médian avaient un syndrome métabolique:

**Figure7:Taux de syndrome métabolique selon les tranches de tour de taille en% du tour De taille médian**



Tandis que **55,6%** de ceux ayant un syndrome métabolique ont un tour de taille entre 140 et 160% du tour de taille médian, le reste fait partie de la tranche entre 120 et 140%.

Là aussi on n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre le tour de taille moyen des patients selon leur statut métabolique ( $p=0,158$ ) [ voir tableau n°10].

## II.2 Prévalence des critères du syndrome métabolique, des valeurs élevées du HOMA, du cholestérol LDL, de l'ALAT et de l'acide urique

Le tableau 9 montre le nombre et le pourcentage de chacun des paramètres du syndrome métabolique parmi différentes catégories :

**Tableau n°9:Prévalence des critères du syndrome métabolique**

	<b>TT≥90<sup>e</sup> p</b>	<b>TG≥1,5g/l</b>	<b>GAJ≥1g/l</b>	<b>cHDL&lt;0,4g/l</b>	<b>TA élevée</b>
<b>Total</b>	<b>77%</b> (n=41/53)	<b>13,2%</b> (n=7/53)	<b>9,4%</b> (n=5/53)	<b>18,9%</b> (n=10/53)	<b>15,1%</b> (n=8/53)
<b>Garçons</b>	<b>71,4%</b> (n=25/35)	<b>20%</b> (n=7/35)	<b>11,4%</b> (n=4/35)	<b>22,9%</b> (n=8/35)	<b>14,3%</b> (n=5/35)
<b>Filles</b>	<b>88,9%</b> (n=16/18)	<b>0</b>	<b>5,6%</b> (n=1/18)	<b>11,1%</b> (n=2/18)	<b>16,7%</b> (n=3/18)
<b>Sd x</b>	<b>100%</b> (n=9/9)	<b>44,4%</b> (n=4/9)	<b>44,4%</b> (n=4/9)	<b>66,7%</b> (n=6/9)	<b>55,6%</b> (n=5/9)

**TT**:tour de taille ; **p**:percentiles ; **TG**:triglycéride ; **GAJ**:glycémie à jeun

**TA élevée**: tension artérielle systolique≥130mmHG et/ou tension artérielle diastolique≥85mmHg

**Sd x**: patients avec syndrome métabolique

**n**: Le nombre de patients ayant une anomalie du paramètre concerné du syndrome métabolique par rapport au nombre de patients chez qui ce paramètre a été mesuré

Concernant l'élévation de la tension artérielle systolique (TAS) et celle de la diastolique (TAD): Leur prévalence était respectivement de **13,2%** (n=7/53) et de **9,4%** (n=5/53) dans la population totale. La TAS était élevée chez **14,3%** (n=5/35) des garçons et **11,1%** (n=2/18) des filles. Le taux de TAD élevée était de **5,7%** (n=2/35) chez les garçons et **16,7%** (n=3/18) chez les filles. Le taux élevé de TAS était observé chez **55,6%** (n=5/9) des patients avec un syndrome métabolique. Alors que celui de TAD était de **44,4%** (n=4/9) chez ceux avec ce syndrome.

Pour le cholestérol LDL: **40,4%** (n=21/52) de l'échantillon avaient une cholestérolémie  $\geq 1,1$ g/l (correspondant aux valeurs limites de la NCEP). Ce taux était de **42,9%** (n=42,9%) chez les garçons et **35,3%** (n=6/17) chez les filles. Par ailleurs cette prévalence atteignait **66,7%**(n=6/9) chez les patients avec un syndrome métabolique.

Pour le HOMA-IR: **27%**(n=10/37) de l'échantillon total avait une valeur supérieure à 3,16 (seuil pour parler d'insulinorésistance infantile[218]). Ce taux était de **16%** (n=4/25) chez les garçons et de **50%** (n=6/12) chez les filles. Il était de **28,6%** (n=2/7) chez ceux avec un syndrome X.

Pour les valeurs de l'ALAT: Dans la population totale, **31,8%** (n=14/44) avaient une valeur supérieure à 19 UI/l pour les filles et 30 UI/l pour les garçons (valeurs seuils pour une élévation de l'ALAT chez les adolescents, telles que définies par De Bonito et al[34]). Ce taux était de **17,9%** (n=5/28) chez les garçons et de **56,3%** (n=7/16) chez les filles. Cette prévalence était de **28,6%**(n=2/7) chez ceux avec un syndrome métabolique.

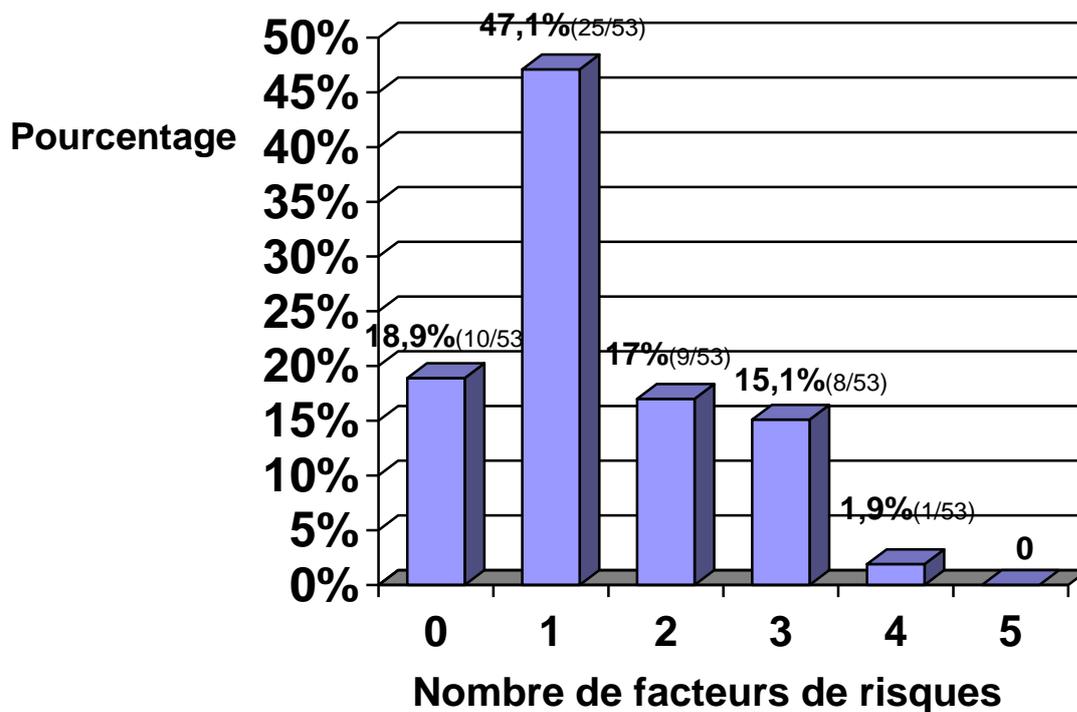
Pour les valeurs de l'acide urique : **13,6%** (n=6/44) de la population totale avait une uricémie  $\geq 57$  mg/l (valeur seuil de l'hyperuricémie chez les

adolescents telle que définie par Ford et al [154]). Cette prévalence était de **14,3%** (n=4/28) chez les garçons et de **12,5%** (n=2/16) chez les filles. Chez les patients avec un syndrome métabolique, on a trouvé un taux à **14,3%** (n=1/7).

### II.3 Répartition selon le nombre de facteurs de risques cardio-vasculaires

On note que **81,1%** des patients avaient au moins 1 facteur de risque cardio-vasculaire composant le syndrome métabolique:

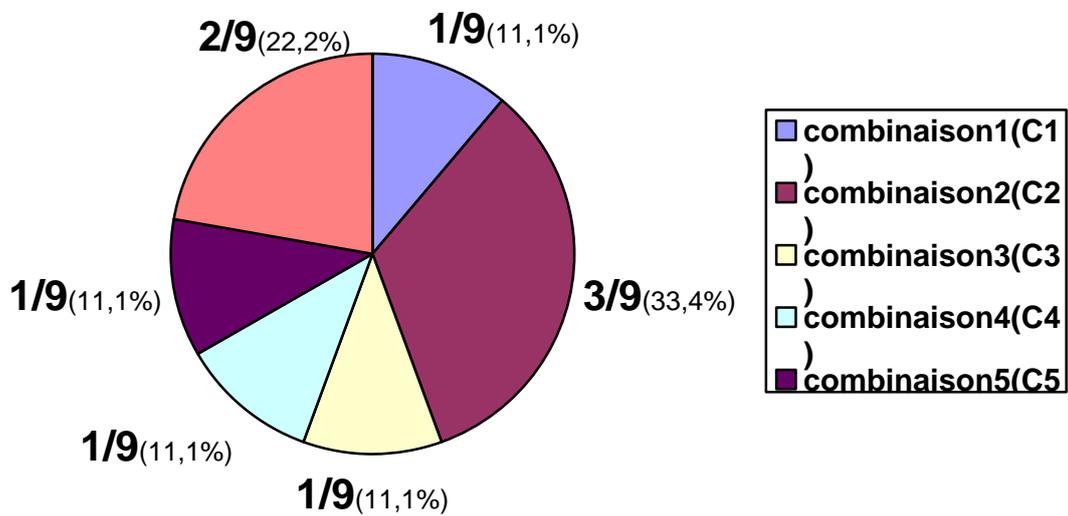
**FIGURE 8: Répartition selon le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaires constituant les paramètres du syndrome métabolique, dans la population totale**



## II.4 Les différentes combinaisons des critères du syndrome métabolique

On dénombre 6 combinaisons différentes des critères du syndrome métabolique chez les 9 patients atteints de cette pathologie au niveau de notre échantillon. La figure 9 montre la proportion de chacune de ces combinaisons :

**FIGURE 9: Les proportions des combinaisons des critères du syndrome métabolique chez les 9 patients atteints de cette pathologie**



**C1:** anomalies du TT+HDLc+TA+TG **C2:** anomalies du TT +HDLc+TA

**C3:** anomalies du TT+HDLc+TG **C4:** anomalies du TT+HDLc+GAJ

**C5:** anomalies du TT+GAJ+TA **C6:** anomalies du TT+GAJ+TG

## II.5 Comparaison entre le groupe avec syndrome métabolique et celui sans syndrome métabolique

### II.5.1 Comparaison entre les moyennes des variables quantitatives

Le taux du cholestérol HDL est significativement plus bas chez le groupe avec syndrome métabolique, alors que les triglycérides et la valeur de la tension artérielle diastolique sont significativement plus élevées:

**Tableau n°10: Comparaison des moyennes entre le groupe avec un syndrome métabolique et le groupe sans**

	<b>Moyenne du groupe avec syndrome métabolique (± écart type)</b>	<b>Moyenne groupe sans syndrome métabolique (± écart type)</b>	<b>P</b>
<b>Age (ans)</b>	<b>12,89 (±2,31)</b>	<b>12,28 (±1,40)</b>	<b>0,678</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>29,25 (±4,94)</b>	<b>27,34 (±5,11)</b>	<b>0,227</b>
<b>BMI/BMI médian (en%)</b>	<b>161,9 (±18,69)</b>	<b>157,7 (±26,59)</b>	<b>0,276</b>
<b>Tour de taille(cm)</b>	<b>95,11 (±12,514)</b>	<b>85,9 (±15,81)</b>	<b>0,158</b>
<b>TT/TT médian (en%)</b>	<b>138,67 (±11,59)</b>	<b>127,83 (±23,59)</b>	<b>0,132</b>
<b>TA systolique (mmHg)</b>	<b>128,2 (±57,53)</b>	<b>113,3 (±44,80)</b>	<b>0,068</b>
<b>TA diastolique (mmHg)</b>	<b>85,1 (±38,81)</b>	<b>68,1 (±27,18)</b>	<b>0,022 *</b>
<b>Cholestérol HDL(g/l)</b>	<b>0,39 (±0,070)</b>	<b>0,5 (±0,11)</b>	<b>0,002 *</b>
<b>Cholestérol LDL (g/l)</b>	<b>1 (±0,42)</b>	<b>1 (±0,26)</b>	<b>0,411</b>
<b>Triglycérides (g/l)</b>	<b>1,43 (±0,78)</b>	<b>0,87 (±0,34)</b>	<b>0,007 *</b>
<b>Glycémie à jeun (g/l)</b>	<b>0,94 (±0,12)</b>	<b>0,87 (±0,090)</b>	<b>0,056</b>
<b>Insuline à jeun(mUi/l)</b>	<b>10,1 (±4,90)</b>	<b>11 (±5,70)</b>	<b>0,727</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>2,4 (±1,30)</b>	<b>2,4 (±1,28)</b>	<b>0,954</b>
<b>ALAT(UI/l)</b>	<b>26,4 (±11,55)</b>	<b>22 (±13,65)</b>	<b>0,116</b>
<b>Acide urique(mg/l)</b>	<b>43,1 (±17,66)</b>	<b>41,2 (±13,88)</b>	<b>0,860</b>

\* p significatif <0,05

## II.5.2 Comparaison entre les prévalences des variables qualitatives

### a) Le sexe

**Tableau n°11: Comparaison entre les prévalences du syndrome métabolique selon le sexe**

		Syndrome métabolique		Total	P
		non	Oui		
sexe	Garçons	28	7	35	0,41
	Filles	16	2	18	
Total		44	9	53	

### b) L'étiologie

**Tableau n°12: Comparaison entre les prévalences du syndrome métabolique selon l'étiologie**

		Syndrome métabolique		Total	P
		non	Oui		
étiologie	Obésité commune	38	8	46	0,84
	Obésité secondaire	6	1	7	
Total		44	9	53	

**Discussion**  
**+Recommendations**

Notre étude descriptive a porté sur un échantillon d'enfants et d'adolescents obèses. Le choix de cette catégorie de patients avec une corpulence élevée est justifié d'une part par le fait que la population d'enfants obèses est considérée comme étant à haut risque d'avoir un syndrome métabolique tel que cela a été démontré dans les chapitres précédents, d'autre part ce travail rentre dans le cadre de la prise en charge de l'obésité infantile en général dont le syndrome métabolique constitue l'un de ses aspects les plus importants. Afin de sélectionner les patients obèses pour notre étude, nous avons employé les courbes de corpulence françaises [voir annexes 6 et 7] car, à défaut de disposer de courbes spécifiques aux enfants et adolescents marocains, nous avons utilisé les courbes d'une population méditerranéenne.

Par ailleurs la limitation de l'âge des patients choisis à la tranche entre 10 et 15 ans est dictée par le fait que d'un côté on s'intéresse à la population éligible pour une consultation pédiatrique induisant par conséquent une élimination des sujets de plus de 15 ans de notre étude. D'un autre côté nous avons utilisé la nouvelle définition pédiatrique de l'IDF du syndrome métabolique qui concerne exclusivement la tranche d'âge de 10 à 15 ans, en effet ce syndrome ne peut être diagnostiqué chez les enfants de moins de 10 ans selon cette définition justifiant donc leur exclusion de notre étude [12].

Nous avons choisi d'employer pour les tours de taille des courbes de référence en percentile des populations américaines d'origine européenne telles que déterminées par Fernandez et al [219]. Plusieurs raisons nous ont conduit à faire ce choix : la première est que nous ne disposons pas actuellement de courbes spécifiques aux enfants marocains, ni à d'autres populations maghrébines ou arabes. La seconde raison est que l'IDF suggère d'utiliser pour

les adultes les normes de tour de taille européïdes (c'est-à-dire les normes de populations d'origine européenne) chez les populations arabes dont fait partie le Maroc à défaut d'avoir des courbes spécifiques pour ces pays [9]. La troisième raison est que dans l'article de la définition pédiatrique de l'IDF, les normes américaines de Hernandez et al pour chacune des 3 races aux Etats-Unis (blancs, noirs et hispaniques) sont présentées comme un exemple fiable de normes de référence de tour de taille pouvant être utilisées dans les différentes études sur le syndrome métabolique de l'enfant au niveau mondial [12]. De plus, bien que d'autres courbes de références de tour de taille européïdes en percentile existent, les courbes de Hernandez et al conviennent le plus à notre étude; en effet les normes italiennes ne comprennent pas les sujets âgés de 15 ans [220]. Les normes espagnoles en plus de ne pas couvrir cet âge, n'ont pas de valeurs pour le seuil du 90<sup>ème</sup> percentile nécessaire pour définir le syndrome métabolique[221]. Celles anglaises établies par Mac Carthy et al sont conçues à partir d'une population multiethnique britannique et pas exclusivement de celle de race européenne [222]. Enfin la Turquie étant à cheval entre l'Asie et l'Europe, le fait de considérer leur normes comme étant pour des races européennes est discutable[223]. Néanmoins on a choisi d'utiliser aussi les courbes anglaises et turques mais uniquement pour le calcul de la prévalence du syndrome métabolique au niveau de notre échantillon, avec un résultat semblable à celui retrouvé avec les normes américaines des enfants blancs.

Plusieurs arguments permettent de justifier notre choix de la définition pédiatrique de l'IDF: C'est d'abord la seule définition pour cette tranche d'âge émanant d'une organisation majeur, validée suite à un consensus d'un panel d'experts appartenant à cette institution et dont la définition pour l'adulte est la

plus utilisée actuellement par les chercheurs. C'est également la définition la plus récente pour les enfants et adolescents dont on dispose. Un autre élément important c'est la relative facilité d'utilisation, puisqu' à part le tour de taille qui nécessite des courbes de références en percentiles selon l'âge le sexe et l'ethnie, les valeurs seuils des autres paramètres du syndrome métabolique sont des valeurs fixes. De plus les bilans biologiques nécessaires pour diagnostiquer ce syndrome selon cette définition restent disponibles et accessibles dans la plupart des laboratoires; contrairement à d'autres définitions comme celle de l'EGIR qui nécessite le dosage de l'insulinémie dont le coût est onéreux en plus de n'être disponible que dans des centres et laboratoires spécialisés [6]. Il est également impératif d'utiliser dans les futures études qui seront conduites chez les enfants et adolescents une définition unique pour pouvoir comparer les différents résultats obtenus, les critères pédiatriques de l'IDF pourraient donc constituer la définition unique typique utilisable universellement. Il faut signaler aussi la pertinence d'utilisation par l'IDF du tour de taille comme critère obligatoire pour diagnostiquer un syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent tant ce paramètre joue un rôle central dans cette pathologie. Enfin les valeurs seuils élevées de cette définition pédiatrique de l'IDF (puisque'elles sont les mêmes que celles chez l'adulte mis à part le tour de taille) permettent de retenir uniquement les individus qui présentent un réel et important risque entre autres cardiovasculaire et de survenue du diabète de type 2, justifiant par conséquent une éventuelle prise en charge agressive avec notamment l'utilisation d'une pharmacothérapie.

Le choix d'inclure uniquement l'ALAT parmi les transaminases dans notre étude repose sur le fait que l'ASAT n'est pas spécifique des anomalies

hépatiques. Les valeurs seuils de 19UI/l pour les filles et de 30 UI/l s'inspirent de données récentes et ont été utilisées entre autres dans une étude publiée en 2008 sur des enfants obèses [34].

Près de 40% des dossiers consultés étaient inexploitable pour étudier le syndrome métabolique. L'exclusion de ces patients était due à l'impossibilité d'affirmer dans plusieurs situations la présence ou non d'un syndrome métabolique par un manque de données sur les paramètres de ce syndrome.

Chez les 53 dossiers de patients retenus, on note la prédominance des garçons qui représentaient les 2/3 de l'échantillon, ainsi que de la tranche d'âge entre 10 et 11 ans constituant presque la moitié de la population étudiée. Ceux qui ont une obésité secondaire étaient peu représentés avec seulement un peu plus de 13% de la totalité des patients, résultat en adéquation avec les données de la littérature où la très grande majorité des obésités sont communes. On avait un peu plus d'individus avec une obésité de degré 2 par rapport à ceux de degré 1 (31 contre 22).

Nous procéderons en premier temps à l'analyse des résultats sur la prévalence du syndrome métabolique et de ses composants avec une comparaison par rapport à la littérature. Par la suite, nous nous intéresserons à l'étude dans notre série des liens de certains paramètres qualitatifs et quantitatifs avec le syndrome métabolique. On évoquera également les limites de notre travail. Avant de finir par l'établissement d'une série de recommandations pour la prise en charge du syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent.

Le résultat principal de notre étude est la prévalence du syndrome métabolique au sein de notre population. Ce taux était de **17%**, ce qui paraît relativement élevé en le comparant à l'unique résultat trouvé utilisant la

définition de l'IDF pédiatrique pour la même tranche d'âge chez des patients obèses, c'est-à-dire une prévalence de 13,2% pour une population d'enfants et adolescents sud-africains [36]. Il faut mentionner cependant que cet échantillon était principalement constitué d'individus métisses ou noirs (plus de 90%) ,or on a montré dans les chapitres précédents que cette dernière ethnie faisait partie de celles qui présentaient le moins de risque d'avoir un syndrome métabolique. A noter également que la prévalence qu'on a trouvé était très largement supérieure à toutes les autres utilisant la définition de l'IDF chez des populations générales (comprenant à la fois des patients avec et sans obésité et non), dont les prévalences ne dépassaient pas 10% [33,34,35,36,37,38,40].Ce nombre relativement limité d'études utilisant la nouvelle définition de l'IDF peut être expliqué par le fait qu'elle n'a été publiée que tout récemment en 2007. Par contre on dispose d'un nombre important d'études utilisant d'autres définitions même exclusivement chez les populations obèses, à l'image de cette enquête chez de jeunes obèses espagnols avec la définition de Cook dont le résultat était presque similaire à celui qu'on a trouvé [25]. Toujours dans le cadre de la comparaison avec les résultats des autres définitions, notre taux de 17% se situe dans la moyenne en étant par exemple bien inférieur aux prévalences observées aux Etats-Unis et bien supérieur aux taux en Chine chez les obèses [11,30]. Notre résultat était également plus élevé que celui trouvé chez une population d'enfants et d'adolescents marocains mais qui vivaient en Hollande (12,8%), cependant il faut signaler qu'ils avaient inclus en plus des patients en surpoids [27]. Néanmoins, Cette comparaison de la prévalence qu'on a obtenue par rapport à ces résultats est à nuancer et à prendre avec prudence, puisque ce n'était pas la même définition utilisée, ni les mêmes tranches d'âge qui ont fait l'objet de ces études. On aurait pu par ailleurs obtenir probablement un taux bien

plus élevé de sujets ayant un syndrome métabolique dans notre enquête, en utilisant les autres définitions, du fait que celle de l'IDF que nous avons employé comporte des critères plus rigides et plus restrictifs. En effet les valeurs seuils des paramètres du syndrome métabolique de l'IDF sont plus élevées (en dehors du tour de taille, les autres seuils sont les mêmes que chez l'adulte) avec la présence en plus d'un critère de diagnostic obligatoire qu'est le tour de taille (ce qui n'est pas le cas des définitions s'inspirant des critères de la NCEP ATP III); C'est ce qui est ressorti par exemple dans l'étude de Matsha et al [36]. Par ailleurs, cette prévalence importante de 17% implique que le dépistage du syndrome métabolique chez les enfants et adolescents obèses est nécessaire.

L'analyse de la prévalence des critères du syndrome métabolique, a montré clairement que la présence d'un périmètre ombilical élevé était de loin le critère qui a été retrouvé le plus fréquemment dans les différentes catégories de notre échantillon. Une prévalence aussi importante de 77% de sujets ayant un tour de taille élevé au niveau de la totalité de la population était un résultat logique car l'étude a été effectuée exclusivement sur des patients obèses. Ce taux pourrait être même sous-estimé vu qu'on a eu recours à des valeurs seuils américaines de tour de taille. La fréquence élevée de ce paramètre persiste quelque soit le sexe. La présence d'un paramètre ombilical élevé a été constante parmi les 9 patients ayant un syndrome métabolique, ce qui reste un résultat tout à fait attendu car on rappelle qu'il s'agit d'un critère indispensable dans notre définition. Cette prédominance de la proportion de patients avec une obésité abdominale ( $\geq 90^{\text{ème}}$  percentile) comparativement aux autres critères pédiatriques de l'IDF a été même retrouvée dans d'autres échantillons non composés exclusivement de patients obèses [38,40].

Concernant les autres critères étudiés, l'hypocholestérolémie HDL est apparue nettement comme étant celui le plus fréquent après l'obésité abdominale à la fois au niveau de la totalité de la population et chez les patients avec un syndrome métabolique. Ce critère est aussi souvent retrouvé parmi les 2 ou 3 paramètres les plus fréquents dans les autres enquêtes utilisant la définition pédiatrique de l'IDF [36,38,40]. Pour l'autre anomalie du bilan lipidique c'est-à-dire l'hypertriglycémie, malgré une valeur seuil de l'IDF très élevée (puisqu'elle ne dépasse pas 1,1g/l dans les principales définitions de l'enfant et l'adolescent s'inspirant de celle de la NCEP ATPIII [11,13,14,15,16]), on arrive à une prévalence de 13,2% parmi la totalité de la population et 44,4% parmi ceux avec syndrome métabolique. Cela en contradiction avec plusieurs études employant les critères pédiatriques de l'IDF, qui ont rapporté que cette anomalie lipidique était la moins fréquente par rapport aux autres paramètres [37,38]. Cette hypertriglycémie a été retrouvée dans notre échantillon exclusivement chez les garçons. Un patient présentait même une triglycémie supérieure à 3g/l, soit plus de 2 fois la valeur seuil, avec par conséquent un risque possible de pancréatite; dans ce cas le recours aux fibrates pourrait être discuté.

Les anomalies de la glycémie restaient les moins fréquentes au niveau de notre échantillon et de celui avec un syndrome métabolique, puisque seuls 5 patients sur les 53 présentaient une glycémie à jeun  $\geq 1$  g/l. A signaler qu'aucun cas de diabète n'a été diagnostiqué. Donc ces résultats confirment le fait, que contrairement à ce qui est observé chez l'adulte, une anomalie de la glycémie à jeun est généralement peu retrouvée chez l'enfant. Ce constat a conduit plusieurs chercheurs (comme Weiss et al[15]) à suggérer, pour rechercher une intolérance au glucose chez l'enfant, soit de doser en première intention directement (sans

demander la GAJ) la glycémie à 2 heures de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), ou bien de demander l'HGPO si la GAJ revient normale. En effet comme cela a été mentionné auparavant, l'HGPO est plus sensible pour diagnostiquer une intolérance au glucose que la GAJ. Nous remarquons également dans notre série que la quasi-totalité des individus qui présentaient une élévation de la glycémie avaient aussi un syndrome métabolique soit 4/5 d'entre eux.

L'insulinorésistance évaluée par l'indice de HOMA était présente chez 27% des enfants et adolescents testés; et chez 28,6% des patients ayant un syndrome métabolique. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature où les anomalies de la glycémie à jeun sont rares, mais l'insulinorésistance est plus souvent présente [74,224].

Concernant les valeurs tensionnelles élevées, la prévalence était de 15,1% parmi la totalité de la population, ce résultat nous paraît être le plus grand parmi les études ayant utilisé la définition pédiatrique de l'IDF où ce taux ne dépassait pas 10% [33-40]. Dans notre échantillon, Un peu plus de la moitié des individus ayant un syndrome métabolique avaient cette anomalie. L'élévation de la tension artérielle systolique a été plus fréquente que la diastolique à la fois au niveau de la population globale et chez ceux ayant un syndrome métabolique. La seule étude dont on dispose qui fournit des données sur la fréquence des anomalies systoliques et diastoliques selon les critères de l'IDF, a montré également que l'élévation de la pression artérielle systolique était plus fréquente que celle de la diastolique [36].

Par ailleurs un certain nombre de chercheurs ont établi des scores (d'après l'étude de la PDAY) pour déterminer la probabilité de chez chacun des facteurs

de risque cardio-vasculaire de provoquer des lésions d'athérosclérose. Parmi les critères du syndrome métabolique étudiés, l'hypocholestérolémie HDL a été le facteur de risque le moins associé à l'athérosclérose, au niveau des artères coronaires et de l'aorte abdominale, avec respectivement un score de 1 et de 0. Le cholestérol LDL avait respectivement un score de 2 et 1 (pour une valeur entre 1,3g/l et 1,59g/l). Celui de l'hyperglycémie était le plus élevé avec respectivement un score de 5 et 3. Alors que l'hypertension avait plutôt un score intermédiaire respectivement de 4 et 3 [225]. Or, dans notre étude, à la fois au niveau de la population globale et celle avec syndrome métabolique, le paramètre ayant le score le plus bas a été le plus fréquent (l'hypocholestérolémie HDL); Alors que celui ayant le score le plus élevé était le moins fréquent (l'élévation de la glycémie). Si on ne tient compte que de ces deux facteurs de risque cardio-vasculaire, cette configuration correspondrait a priori à un meilleur pronostic cardio-vasculaire que si on avait par exemple la situation inverse (hypocholestérolémie HDL la plus rare, et l'élévation de la glycémie la plus fréquente). Toutefois il faut relativiser ces résultats et rester prudent quand à leur interprétation, car d'une part ces scores ont été établies sur des jeunes patients âgés entre 15 et 34 ans et d'autre part, les valeurs seuils de l'hypertension et de l'hyperglycémie de la PDAY ne correspondent pas aux seuils de la définition pédiatrique de l'IDF qu'on a utilisé. En plus le tabagisme, un facteur de risque doté d'un score élevé surtout pour la localisation sur l'aorte abdominale (score : 4), n'a pas été recherché.

L'analyse de la prévalence de ces paramètres selon le sexe a montré que les anomalies lipidiques ainsi que de la glycémie étaient beaucoup plus fréquentes chez les garçons, contrairement aux anomalies tensionnelles et de tour de taille.

On pourrait supposer donc un rôle probable des hormones sexuelles vis-à-vis de certains de ces paramètres chez ces patients. En effet, par exemple, l'action bénéfique des oestrogènes sur le profil lipidique est connue [226].

Pour ce qui est des autres paramètres étudiés et ne faisant pas partie des critères du syndrome métabolique, on remarque que 40% de la totalité patients avaient une cholestérolémie LDL supérieure ou égale à 1,1g/l, nécessitant de suivre des mesures hygiéno-diététiques. Alors que 6 patients sur les 9 qui avaient un syndrome métabolique dépassaient ce seuil. Notons également que parmi les 4 individus qui présentaient une cholestérolémie LDL supérieure ou égale à 1,3g/l, aucun d'entre eux n'avait de syndrome métabolique, ni un diabète ni d'association avec 2 autres facteurs de risque cardio-vasculaire, ce qui implique qu'aucun d'entre eux n'aurait nécessité une pharmacothérapie en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques.

Pour le taux des ALAT, 14 patients sur les 44 testés (31,8%) avaient une perturbation de ce bilan hépatique, dont 2 d'entre eux étaient parmi les 7 (28,6%) qui avaient un syndrome métabolique et chez qui ce bilan a été demandé. La prévalence était de 17,9% chez les garçons et 56,3% chez les filles, alors qu'une étude récente (avec les mêmes valeurs seuils) sur des sujets obèses âgés de 6 à 16 ans a trouvé la même prédominance de cette anomalie chez les filles avec un taux de 55% chez ces dernières et 36% chez les garçons [34]. Ces perturbations dans notre série étaient peu importantes avec des augmentations situées entre 1 et 2,5 fois la normale. Il n'est pas possible de dire s'il s'agissait d'un NASH syndrome même si cela est très probable.

L'hyperuricémie ( $\geq 57$  mg/l) a été mise en évidence chez 13,6% de la population totale, avec un taux presque similaire de 14,3% chez ceux avec

syndrome métabolique. Ces enfants présentaient une indication à suivre un régime pauvre en purines, particulièrement chez un patient qui présentait une uricémie atteignant 70 mg/l [154].

L'analyse des 6 combinaisons du syndrome métabolique, a mis en évidence des résultats attendus par rapport à la fréquence de chacun de ses composants. En effet, le tour de taille élevé, étant un critère de diagnostic obligatoire, a été retrouvé dans la totalité de ces combinaisons. L'hypocholestérolémie HDL était présente dans 4 combinaisons. Les autres anomalies étaient présentes chacune dans 3 combinaisons différentes. On remarque qu'une seule combinaison comportait 4 facteurs de risque. La combinaison la plus souvent retrouvée était celle avec le tour de taille élevé, l'hypocholestérolémie HDL et l'élévation tensionnelle (les 3 composants du syndrome métabolique les plus fréquents).

La distribution de la population selon le nombre de facteurs de risques cardio-vasculaires du syndrome métabolique a montré que plus de 81,1% des enfants et d'adolescents obèses avaient au moins un de ces facteurs. Alors que 64,1% des patients présentaient 1 ou 2 facteurs de risque c'est-à-dire ce qui est dénommé par certains chercheurs un "pré-syndrome métabolique"[227]. Un résultat presque similaire au notre a été rapporté chez des sujets turques obèses ou en surpoids vivant aux Pays-Bas; 82,1% d'entre eux présentaient au moins un facteur de risque et 59,3% avaient un pré-syndrome métabolique [27]. Alors que dans une autre population multiethnique américaine constituée d'un mélange d'adolescents obèses et non obèses (corpulence normale ou en surpoids), le pourcentage de ceux avec au moins un facteur de risque n'excédait pas 40,9% soit la moitié de ce qui est retrouvé dans les études des populations exclusivement obèses ou en surpoids. La part de ceux avec un pré-syndrome

métabolique était de 36,7%, soit presque les 2/3 de ce qui a été observé chez la catégorie des patients obèses ou en surpoids [11].

Afin d'étudier le lien entre certains paramètres et le syndrome métabolique, nous nous sommes intéressés à comparer chez 2 groupes (l'un avec et l'autre sans syndrome métabolique), à la fois les moyennes des différentes variables quantitatives, et la prévalence de 2 variables qualitatives à savoir l'âge et le sexe. Néanmoins il faut signaler que notre comparaison présentait 3 limites importantes : La principale était le nombre très réduit de patients avec un syndrome métabolique chez qui ces variables ont été recherchées (qui n'excédait pas 9), mais il y avait également l'énorme différence entre ce nombre et celui des patients sans ce syndrome. Enfin, la taille de l'ensemble de l'échantillon était relativement limitée (53 patients), Ce qui pourrait expliquer que les moyennes des paramètres comme le tour de taille, le HOMA-IR, l'insulinémie à jeun, le BMI ainsi que l'ALAT et l'acide urique étaient significativement plus élevées chez le groupe avec syndrome métabolique dans la littérature, sans que ça soit le cas dans notre étude. En effet, les études ayant mis en évidence une différence statistiquement significative des moyennes de ces paramètres entre les 2 groupes (avec et sans syndrome métabolique), comportaient des échantillons de taille importante avec des centaines d'individus voire plus de mille [16,154,228]. Ce qui implique que pour pouvoir parvenir au même résultat que la littérature, il aurait fallu élargir beaucoup plus la taille de notre série. Cependant malgré ces limites, on a pu constater que la différence des moyennes de certains paramètres du syndrome métabolique était statistiquement significative. Il s'agit du cholestérol HDL, des triglycérides et de la tension artérielle diastolique. Les moyennes des autres composants de ce syndrome, à

savoir la tension artérielle systolique et la glycémie à jeun, étaient presque significativement plus élevées chez le groupe avec syndrome métabolique, puisque même si les valeurs du coefficient "p" étaient supérieures à 0,05, elles restaient très proche de ce seuil.

Il faut également souligner que d'autres résultats en dehors de la comparaison des moyennes étaient en faveur de l'influence de l'âge, du BMI, du tour de taille dans la survenue du syndrome métabolique.

Concernant l'âge, le taux du syndrome chez la dernière tranche d'âge entre 14 et 15 ans (ayant une plus grande probabilité d'être pubères que les patients âgés entre 10 et 11 ans) représentait plus du double du taux chez la première tranche d'âge entre 10 et 11 ans. De plus, malgré le fait que le nombre de patients ayant entre 14 et 15 ans ne représentait que la moitié de ceux qui avaient entre 10 et 11 ans, un peu plus de 50% de ceux qui avaient un syndrome métabolique étaient âgés entre 14 et 15 ans. Une étude américaine utilisant aussi les critères pédiatriques de l'IDF a trouvé une prévalence uniquement de 1% de ce syndrome chez des sujets de 12 ans alors qu'elle était de 5% chez ceux âgés de 14 ans, soit 5 fois plus [40]. Une autre étude européenne utilisant la définition de l'IDF a mis en évidence une prévalence sept fois plus grande chez des sujets de 15 ans par rapport à d'autres âgés de 10 ans avec un nombre presque équivalent d'individus pour chaque âge [38]. De plus la prévalence retrouvée dans la tranche d'âge entre 10 et 15 ans (période péripubertaire) comparée aux résultats de l'étude de Touzani (dans le même service de P2A entre 2002 à 2005) effectuée chez des patients obèses âgés majoritairement de moins de 10 ans, a montré que même si on a utilisé une définition avec des critères plus restrictifs, on a trouvé une taux de syndrome métabolique presque 2 fois plus grand (17%

contre 9%). Tous ces éléments conforteraient plutôt l'hypothèse de l'impact de l'âge et particulièrement de la puberté dans la survenue de ce syndrome.

Pour la prévalence de ce syndrome selon le BMI par rapport au BMI médian, et en ne tenant compte que des 3 tranches suivantes : 120-140%; 140-160% et 160-180% car comportant un nombre presque équivalent d'individus (le nombre de sujets est beaucoup plus bas dans les 2 autres tranches supérieures de 180-200% et >200%), on note clairement que cette prévalence augmentait avec le passage d'une tranche à une autre supérieure. On remarque également que 7 patients sur les 9 qui avaient un syndrome métabolique (soit 77,8%) présentaient aussi une obésité de degré 2. Ce constat sur l'influence du degré d'obésité a été validé par d'autres études qui d'une part ont trouvé une prévalence du syndrome métabolique beaucoup plus élevée chez les patients obèses par rapport à ceux de poids normal ou en surpoids, d'autre part cette différence était d'avantage accentuée devant une obésité sévère [11,15].

La prévalence de ce syndrome selon les tranches du rapport du tour de taille/tour de taille médian, a montré que ce taux au niveau de la tranche 140 à 160% était le double de celui de la tranche entre 120 à 140%; ceci serait en faveur du rôle primordial joué par l'obésité abdominale, comme cela a été démontré dans d'autres études.

Enfin, pour les variables qualitatives, et concernant le rôle du sexe, on remarque que bien que le pourcentage du syndrome métabolique chez les garçons était presque deux fois plus grand que chez les filles (22% contre 11,1%), et que 77,8% des patients avec ce syndrome étaient de sexe masculin, l'analyse statistique [voir tableau n°11] n'a pas montré une différence statistiquement significative de la prévalence du syndrome métabolique en

fonction du sexe ( $p=0,41$ ). La quasi-totalité des travaux de recherche tendent plutôt à exclure l'impact du sexe dans la survenue du syndrome métabolique [11]. Le nombre très réduit des sujets présentant une obésité secondaire par rapport à ceux ayant une obésité commune ne permet pas de juger du réel impact de l'étiologie de l'obésité sur la survenue du syndrome métabolique. On n'a pas retrouvé d'autres études analysant l'impact de l'étiologie de l'obésité.

La première limite de notre étude, était l'effectif relativement restreint de notre échantillon, et non sélectionné pour être représentatif de la population d'enfants et adolescents obèses marocains. Ce qui rend difficile l'extrapolation des résultats trouvés notamment sur la prévalence du syndrome métabolique à l'ensemble de la population d'enfants et d'adolescents obèses marocains. La seconde limite concernait l'utilisation de normes de références de tour de taille et de corpulence d'autres ethnies, à défaut de disposer de normes marocaines ou du moins maghrébines ou arabes. De plus la tension artérielle n'a été parfois prise qu'une fois, sans oublier les incertitudes concernant le respect par les patients d'une durée de jeun de 8 heures minimum avant le dosage de la glycémie à jeun, et des bilans lipidiques ; en sachant qu'ils s'agissait de patients obèses donc susceptibles de grignoter avant le prélèvement.

Afin d'évaluer l'insulinorésistance, nous avons employé l'indice HOMA-IR. Or la méthode de référence pour apprécier l'insulinorésistance est le clamp euglycémique-hyperinsulinémique, méthode qui nécessite la mise en place de deux perfusions, l'une d'insuline, l'autre de glucose. Mais cette méthode est lourde à mettre en œuvre. Cependant l'indice HOMA-IR est étroitement corrélé au clamp euglycémique-hyperinsulinémique [200], de plus l'indice HOMA-IR est considéré comme étant le meilleur marqueur chez l'enfant et l'adolescent

parmi les indices d'insulinorésistance utilisés en routine, tel que l'indice FIGR ou  $Fc \beta$  [218].

Nous avons exclus les enfants de moins de 10 ans de notre étude sur le syndrome métabolique, comme le recommandait l'IDF. Il nous semble donc légitime de s'interroger d'une part sur la pertinence de ne pas intégrer les enfants de moins de 10 ans dans la définition du syndrome métabolique et d'autre part si ce syndrome peut être diagnostiqué chez cette tranche d'âge comment doit se faire la prise en charge?

Certains chercheurs ont mis en évidence une insulinorésistance à un âge très précoce. Une étude américaine a même établi la présence d'une insulinorésistance chez des nouveaux nés macrosomes hispanique [229]. Il a été également démontré chez des enfants de 5-10 ans que l'insulinorésistance était corrélée significativement à certains facteurs de risque cardio-vasculaire (l'hypertriglycémie et l'hypertension artérielle)[230]. Cependant, pour le syndrome métabolique dont l'étiologie n'est pas uniquement génétique, les données sur les moins de 10 ans manquent. La plupart des études sur la prévalence du syndrome métabolique ont été menées uniquement chez des adolescents. D'autres, ont intégré en plus quelques enfants de moins de 10 ans. Cependant, nous n'avons trouvé aucune publication étudiant ce syndrome et sa prévalence exclusivement chez cette tranche d'âge. De plus on avait mentionné auparavant un certain nombre d'éléments en faveur du rôle important que pourrait jouer la puberté dans la survenue de ce syndrome, laissant penser que même si ce syndrome pouvait être diagnostiqué chez cette tranche d'âge il serait rare. Enfin, pour le rechercher chez ces enfants il faudrait établir les valeurs seuils des paramètres du syndrome métabolique spécifiques pour les moins de

10 ans et validées par des comités d'experts ou par des institutions majeures, ce dont on ne dispose pas encore. Il est à signaler que comme la quasi-totalité des médicaments utilisables en cas de syndrome métabolique sont contre-indiqués pour cette tranche d'âge, mis à part les antihypertenseurs, le traitement reposera de toute façon presque uniquement sur des mesures hygiéno-diététiques à base de régime et d'activité physique, quelque soit le statut métabolique considéré de l'enfant. L'IDF suggère que le syndrome métabolique ne peut être diagnostiqué chez les enfants de moins de 10 ans, mais préconise plutôt chez cette tranche d'âge de délivrer des messages forts pour une réduction pondérale, essentiellement chez ceux avec une obésité abdominale. Tandis qu'elle juge que des mesures supplémentaires (sans préciser lesquelles) doivent être entreprises en cas d'antécédents familiaux de facteurs de risque ou de pathologie cardiovasculaire [12].

## RECOMMANDATIONS

Nous recommandons de faire le dépistage du syndrome métabolique par la définition pédiatrique de l'IDF, chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 15 ans appartenant aux différents groupes à risque tels que définis précédemment (particulièrement en cas d'obésité abdominale et/ou globale et d'une élévation de la tension artérielle associée à une obésité abdominale).

A partir des données de la littérature, nous proposons la conduite à tenir suivante devant un enfant ou un adolescent ayant un syndrome métabolique :

1) La recherche de complications et des anomalies associées (hypercholestérolémie LDL):

- Recherche d'anomalies cardiaques précoces en réalisant un ECG (électrocardiogramme), s'il montre une anomalie telle une hypertrophie du ventricule gauche compléter par une échographie cardiaque.
- Recherche d'un diabète de type 2: c'est-à-dire si GAJ>1,26g/l, vérifiée à 2 reprises. L'hémoglobine glyquée est recommandée pour le suivi du diabète.
- Recherche d'un NASH en demandant un bilan hépatique, s'il est perturbé faire une échographie hépatique voir une biopsie hépatique.
- Recherche d'un SOP: vérifier s'il y a une notion d'oligomenorrhée, d'hyperandrogénisme clinique. Si les critères de Rotterdam (voir partie revue de littérature) ne sont pas remplis par la clinique, compléter par une échographie des ovaires, voir par le dosage sanguin des androgènes (Androsténone, déhydroépiandrosténone (DHEA) et testosténone)

- Demande d'une uricémie.
- Dosage du cholestérol LDL surtout en cas d'antécédent familial d'hypercholestérolémie.
- Dosage de la CRP afin d'avoir une idée sur le degré de risque cardiovasculaire.

2) Recommandations pour le traitement du syndrome métabolique et éventuellement de ses complications et ses anomalies associées :

a) La première étape vise la réalisation chez tous les enfants d'une éducation par une équipe pluridisciplinaire avec implication de la famille concernant :

-Des mesures diététiques visant la réduction pondérale et la lutte contre l'insulinorésistance par un régime à restriction calorique modérée (30%) avec un équilibre nutritionnel conservé, et l'encouragement de la prise de produits laitiers allégés en matière grasse ainsi que des fibres et des grains complets. A noter qu'en cas d'obésité sévère, un régime très pauvre en calories ou associé à une augmentation de la proportion en protéines (1,5 ou 2 g par kg) pourrait être proposé afin de permettre l'initiation de la réduction pondérale et de l'insulinorésistance, tout en minimisant la perte de masse maigre. Les régimes strictes ne doivent pas être poursuivis à long terme (maximum 3 à 10 semaines), et doivent donc être suivis de la reprise d'une alimentation équilibrée, avec une restriction calorique modérée. On proposera en plus une restriction des apports en sodium en cas d'élévation de la tension artérielle. En cas de dyslipidémie, on préconisera le respect strict des recommandations diététiques de l'AHA et l'AAP [164], avec aussi une incitation à prendre plus de produits riches en oméga 3 en

cas d'une triglycéridémie élevée et des aliments riches en stérols végétaux en cas d'hypercholestérolémie LDL associée. La présence d'une hyperuricémie impliquera de suivre un régime pauvre en purines.

- A côté des modifications du comportement nécessaires pour lutter contre la sédentarité (limitation du temps devant la télévision, montée des escaliers à pieds...), il faut préconiser la pratique quotidienne d'au moins une heure cumulée d'exercice physique, de préférence en famille ou en groupe, tout en veillant à augmenter très progressivement le niveau de difficulté. Il faut aussi privilégier les activités qui donnent du plaisir tout en étant adaptées au niveau de capacité du patient.

-On insistera également sur la lutte à la fois contre le tabagisme actif mais aussi passif. En cas de NAFLD, l'usage de médicaments à toxicité hépatique connue doit dans la mesure du possible être évité, ainsi que l'utilisation abusive des médicaments en général.

Les thérapeutiques médicamenteuses peuvent être employées à un stade précoce en cas d'hypertension artérielle (telle que définie par les courbes françaises d'André et al [annexes 4 et 5]) immédiatement menaçante ou symptomatique, en cas de mise en évidence de dommages sur organes ou en cas de diabète associé. Mais aussi on proposera d'utiliser les fibrates en première intention en cas d'hypertriglycéridémie dépassant 7g/l, en s'appuyant sur les recommandations de 2007 de l'AHA[191].

**b)** La seconde étape consiste en une réévaluation clinique et biologique après au moins 6 mois de mesures hygiéno-diététiques; et en cas de persistance d'anomalies, on discutera la prescription d'un traitement pharmacologique en plus :

En cas d'une triglycémie  $>3,5\text{g}$  après des mesures hygiéno-diététiques, on pourra proposer des fibrates à cause du risque de pancréatite [191]. Après échec des mesures hygiéno-diététiques, si on a une cholestérolémie LDL  $>1,6\text{g/l}$  on préconisera de donner des statines ou la cholestyramine. Ce traitement sera prescrit dès un taux de cholestérol LDL à  $1,3\text{ g/l}$ , en cas de diabète associé.

L'hypertension artérielle persistante après des mesures hygiéno-diététiques nécessitera l'utilisation d'un antihypertenseur. En cas d'intolérance ou de diabète associé, on prescrira un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. On préférera un  $\beta$  bloquant ou un inhibiteur calcique en cas de migraine. En cas d'utilisation concomitante des fibrates, on prescrira un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou un inhibiteur calcique, car il y a une interaction entre les fibrates et les autres classes d'antihypertenseurs [150].

En cas d'intolérance au glucose (associée à une surcharge pondérale) ou de diabète de type 2 ne répondant pas aux mesures hygiéno-diététiques, et après avoir éliminé une acidocétose, une insuffisance rénale ou hépatique ou cardiaque ou respiratoire, on proposera l'usage de la metformine. Pour le diabète, en cas d'échec de du traitement par cet anti-diabétique oral, le passage à l'insuline est indiqué. Même s'il n'y a pas de consensus sur l'utilisation de la metformine en cas d'intolérance au glucose, cette polémique concerne avant tout la présence isolée de cette anomalie. Or les dernières recommandations de

l'AHA jugent l'utilisation de ce biguanide nécessaire (chez des sujets en surcharge pondérale) si l'intolérance au glucose est présente dans le cadre d'un syndrome métabolique (après échec des mesures hygiéno-diététiques) [169], en effet le risque cardio-vasculaire de cette perturbation glycémique est majoré par la présence d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires. De plus, il permet de part son action insulinosensibilisatrice d'agir sur les autres paramètres de ce syndrome. Il faut rajouter à cela le risque important d'évoluer vers le diabète de type 2 si aucune mesure efficace n'est prise après échec des mesures hygiéno-diététiques. Il n'y a aucune raison de craindre l'apparition d'une acidose lactique lors de l'utilisation de ce biguanide en cas de respect des contre-indications, d'autant plus que la FDA ne rapporte aucun cas d'acidose lactique chez les adolescents aux Etats-Unis [181], où ce médicament est plus largement utilisé qu'ailleurs, vu que c'est dans ce pays que la prévalence du diabète de type 2 est la plus importante. Les effets secondaires sont principalement digestifs et restent bénins, ils apparaissent au début du traitement et s'améliorent sensiblement avec le temps. Donc, le bénéfice de l'utilisation de la metformine (en cas d'intolérance au glucose dans le cadre d'un syndrome métabolique) est considérable par rapports aux effets secondaires.

Les quatre conditions nécessaires lors de la prescription de la metformine : c'est la demande d'un bilan pour s'assurer de l'absence de contre indication, avec éventuellement une supplémentation en vitamine B12. Il faut également bien informer la famille sur les effets secondaires éventuels et les bénéfices de ce traitement. Enfin, un suivi rigoureux nous paraît indispensable.

Par contre on reste pour l'instant plus prudents sur l'utilisation de la metformine en pratique courante pour le traitement du syndrome métabolique

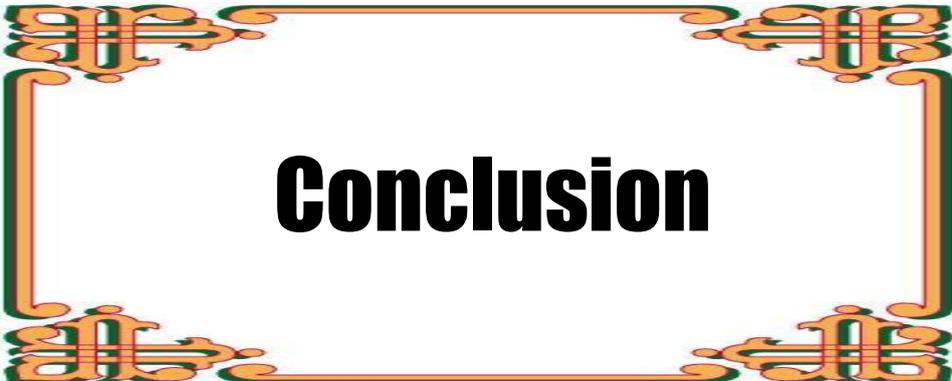
sans présence d'une intolérance au glucose, car d'une part il n'y a pas encore de recommandations d'organismes majeurs pour sa prescription dans ce cas de figure. Et d'autre part, dans cette situation, le risque apparaît moins élevé d'évoluer à court terme vers le diabète qu'avec la présence d'une intolérance au glucose où il est plus urgent de traiter efficacement.

Devant un syndrome des ovaires polykystiques résistant aux mesures hygiéno-diététiques, Ibanez et al avaient proposé l'usage de la metformine en association au flutamide chez des adolescentes, avec des résultats montrant leur efficacité et leur sûreté [180]. Cette option thérapeutique est très intéressante et devra être plus explorée.

Quand à la NAFLD, nous estimons qu'il faut attendre les résultats d'autres études sur des échantillons de taille plus grande (comme celle de TONIC) pour se prononcer sur l'efficacité et la sûreté d'utilisation de la vitamine E ou de la metformine.

Pour les futures recherches, on recommande d'établir des courbes de références du tour de taille et de corpulence en percentile spécifiques aux enfants et adolescents marocains. De faire également des études longitudinales sur le long terme chez des sujets avec un syndrome métabolique, afin de chiffrer avec précision le risque de développer des complications. Nous estimons qu'il est utile de réaliser des études exclusivement chez les enfants de moins de 10 ans, afin de juger avec certitude si on doit diagnostiquer un syndrome métabolique chez cette tranche d'âge. Dans ce cas, l'établissement des valeurs seuils pour chacun des paramètres de ce syndrome spécifiquement chez les enfants de moins de 10 ans et validées par des organisations majeurs doit être envisagé. Les laboratoires doivent élaborer de nouvelles classes

d'insulinosensibilisateurs plus puissants et plus adaptés aux enfants et adolescents. Si ce type de médicaments voit le jour, il constituerait la clé pour traiter ce syndrome métabolique.



# **Conclusion**

Chez les enfants et adolescents, la présence d'un syndrome métabolique constitue une véritable "bombe à retardement" puisque bien que cette pathologie soit peu symptomatique à un stade précoce, elle expose ces individus à des complications redoutables qui mettent en jeu à la fois leur pronostic fonctionnel et vital. A l'image des accidents cardio-vasculaires, du diabète de type 2, de la cirrhose hépatique ou encore de l'infertilité chez les filles. Ces données doivent nous inciter à dépister précocement les groupes à risque afin de démarrer un traitement agressif le plus tôt possible. Comme l'affirme le professeur Paul Zimmet directeur de l'IDF et co-auteur de la nouvelle définition pédiatrique du syndrome métabolique de cet institut : "La clé qui permettra de lutter contre cette pandémie en expansion réside dans une meilleure compréhension et un diagnostic précoce du syndrome métabolique...". Le régime alimentaire occupe une place essentielle dans le traitement du syndrome métabolique confirmant ainsi que l'adage d'Hippocrate "que ton alimentation soit ton médicament " est une indéniable vérité scientifique.



# Résumés

# Résumé

## **Introduction**

Le syndrome métabolique, également connu sous le nom de syndrome X ou syndrome d'insulinorésistance, consiste en l'association chez un même individu, de certains facteurs de risque cardio-vasculaire.

De nombreux groupes à risque et complications graves de ce syndrome ont été identifiés par les chercheurs. L'IDF (International Diabetes Federation) est la seule organisation majeure à avoir établi une définition pédiatrique du syndrome métabolique.

## **Objectifs**

A travers ce travail, nous visons à répondre à 2 objectifs principaux: Le premier est de faire une étude descriptive, à la lumière de la définition de l'IDF, de la prévalence et des caractéristiques du syndrome métabolique et de ses composants chez une population à risque d'enfants obèses marocains âgés de 10 à 15 ans. Le second est d'établir des recommandations, à travers les données de la littérature, pour la prise en charge du syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent.

## **Matériel et méthodes :**

La population étudiée est constituée d'enfants et d'adolescents obèses marocains âgés entre 10 et 15 ans, ayant consulté entre 2002 et 2009 au service d'endocrinologie pédiatrique (P2A) de l'hôpital d'enfants de Rabat.

### **Résultats:**

Nous avons mis en évidence chez les 53 patients étudiés une prévalence de syndrome métabolique de 17%. Alors que 64,1% avaient un pré-syndrome métabolique. L'obésité abdominale et l'hypocholestérolémie HDL ont été les paramètres du syndrome les plus fréquents, et l'hyperglycémie le plus rare.

### **Conclusion:**

La prévalence élevée trouvée impose de dépister ce syndrome chez les patients obèses. La recherche de cette pathologie en pédiatrie doit concerner les sujets âgés entre 10 et 15 ans appartenant aux groupes à risque, en utilisant La définition de l'IDF. Le principe de la prise en charge du syndrome métabolique chez les enfants et adolescents repose, sur la réduction de la surcharge pondérale, la lutte à la fois contre l'insulinorésistance et les facteurs de risque cardio-vasculaire composant ce syndrome, ainsi que sur la recherche et le traitement de ses complications. Les moyens thérapeutiques pour faire face à ce syndrome métabolique sont basés en premier lieu sur les mesures hygiéno-diététiques, à travers surtout le régime alimentaire et l'activité physique.

La pharmacothérapie n'intervient souvent qu'après l'échec de ces mesures.

# Abstract

## **Introduction:**

The metabolic syndrome, also known as syndrome X or insulinoreistance syndrome, consists on a cluster of some cardiovascular risk factors. Many risk groups and several serious complications of this syndrome have been identified by researchers.

The International Diabetes Federation (IDF) is the only major organization who has established a pediatric metabolic syndrome definition.

## **Objectives :**

Through this work, the goal is to respond to 2 main objectives: the first one is to make a descriptive study, by IDF definition, for the prevalence and characteristics of metabolic syndrome and its compents, in a population with a high risk of morrocan obese children and teenagers. The second objective, is to establish recommendations, according to the litterature, for the management of metabolic syndrome in children and teenagers.

## **Materiel and methods:**

The study population has concerned morrocan obese children and teenagers between 10 and 15 years, who consulted between 2002 and 2005 at pediatric endocrinology service of children's hospital in Rabat.

## **Results:**

We have found a metabolic syndrome prevalence of 17% in our sample of 53 patients. While 64,1% had a pre-metabolic syndrome. Abdominal obesity and

low HDL cholesterol were the most frequent metabolic syndrome's parameters, and hyperglycaemia the rarest.

**Conclusion :**

The high prevalence found, impose to detect this syndrome in obese patients. The search for the disease in pediatrics should involve subjects aged between 10 and 15 years belonging to risk groups, using the IDF definition. The principle of the management of metabolic syndrome in children and adolescents is based on the reduction of overweight, the fight against both the insulin resistance and cardiovascular risk factors which compose this syndrome, as well as the research and treatment of its complications. The therapeutic methods to cope with this syndrome are based primarily on dietary guidelines, especially through diet and physical activity. The use of drugs often occurs after the failure of these measures.

# ملخص

## المقدمة

المتلازمة الاستقلابية، المعروفة أيضا تحت إسم متلازمة «X» أو متلازمة مقاومة الانسولين، تتجلى في تواجد عند نفس الشخص لعدد من العوامل المتسببة في أمراض القلب و الشرايين. لقد قام الباحثون بتحديد العديد من الفئات المعرضة لخطر الإصابة بهذا الداء، بالإضافة إلى مضاعفاته الخطيرة.

الفدرالية العالمية لمرض السكري IDF هي المنظمة المهمة الوحيدة التي قامت بصياغة تعريف خاص بطب الأطفال للمتلازمة الإستقلابية.

## الأهداف

من خلال هذا العمل، ارتأينا التوصل لهدفين اثنين:

الأول هو القيام بدراسة وصفية، على ضوء التعريف الجديد لمؤسسة IDF، لنسبة تواجد المتلازمة الإستقلابية و مكوناتها عند أطفال و مراهقين مغاربة مصابين بالسمنة.

الهدف الثاني هو إعطاء توجيهات، حسب المعطيات العلمية، للتكفل بالأطفال و المراهقين المصابين بداء المتلازمة الإستقلابية.

## طريقة البحث

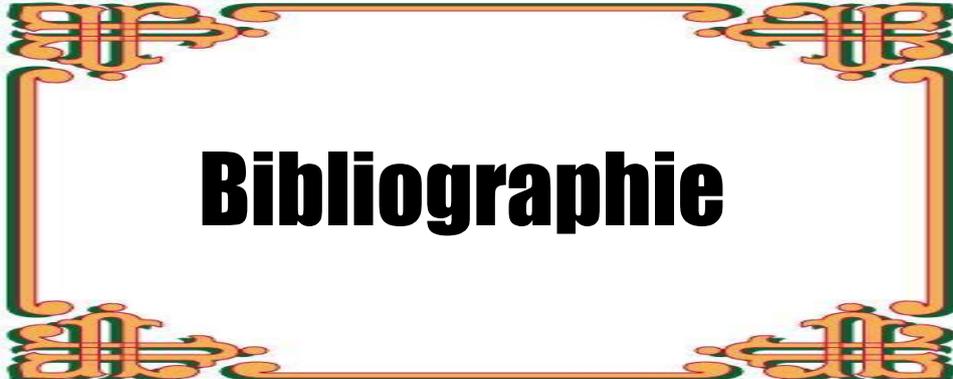
الأطفال و المراهقين المشاركين في هذه الدراسة تتراوح أعمارهم ما بين 10 و 15 سنة، كانوا قد فحصوا ما بين 2002 و 2009 بقسم أمراض الغدد عند الطفل (P2A) بمستشفى الأطفال بالرباط.

## النتائج

لقد أظهرنا أن نسبة تواجد المتلازمة الإستقلابية عند 53 طفل و مراهق شملتهم الدراسة، و وصلت إلى 17%. فيما قاربت نسبة داء ما قبل المتلازمة الإستقلابية 64%. مكونات المتلازمة الأكثر تواجدا هي: سمنة البطن و الانخفاض في معدل الكوليسترول HDL في الدم. فيما كان ارتفاع معدل السكر في الدم الأقل تواجدا.

## الخلاصة

هذه النسبة المرتفعة للمتلازمة الإستقلابية التي حصلنا عليها، تحتم علينا البحث عن هذا المرض عند الأطفال و المراهقين المصابين بالسمنة. هذا البحث يجب أن يشمل حاليا الأشخاص المتروحة أعمارهم ما بين 10 و 15 سنة المنتمون للفئات المهددة بخطر الإصابة بهذا الداء، و ذلك باستعمال تعريف IDF. التكفل بالأطفال و المراهقين المصابين بداء المتلازمة الإستقلابية يعتمد على مبدأ الحد من زيادة الوزن، و محاربة كل من مقاومة الأنسولين و العوامل المتسببة في أمراض القلب و الشرايين التي تكون تلك المتلازمة، فضلا عن البحث و معالجة مضاعفاتها. وسائل العلاج المستعملة لمواجهة هذا الداء تعتمد في البداية على بعض الإجراءات المتمثلة أساسا في الحمية و ممارسة الأنشطة البدنية، اللجوء إلى الأدوية لا يتم في معظم الحالات إلا بعد فشل تلك الإجراءات.



# **Bibliographie**

- [1] **Gaetano Crepaldi , Stefania Maggi**  
Contexte historique du syndrome métabolique  
DiabetesVoice, Mai 2006, Volume 51, Numéro spécial.
- [2] **J.-J.Grimm(Lausanne)**  
Obésité, diabète, dyslipidémie et hypertension artérielle: une association non fortuite.  
Méd et hyg, 1993, 51:296-299 .
- [3] **Bastard Jp, Vigouroux C, Capeau J.**  
Syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance  
EMC- Endocrinologie- nutrition, 2001, 10-363-A-10: 1-7.
- [4] **Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Et Al.**  
Associazione diiperlipemia, diabete mellito e obesità di medio grado.  
Acta diabetol Lat, 1967; 4: 36-41.
- [5] **Groop.L, Melander.M.O**  
The dysmetabolic syndrome  
J.intern, Med, 2001, 250: 105-120.
- [6] **European Group For The Study Of Insulin Resistance (Egir)**  
Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome;  
Diabetes metab, 2002 , 28, 364-76.
- [7] **Alberti K.G, Zimmet.Pz**  
For the WHO consultation: Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications  
Diabetic Med 1998, 15:539-53.
- [8] **Third Report Of The National Cholesterol Education Programm(Ncep) Expert Panel On Detection**  
Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).final report Circulation, 2002, 106 : 3143-421
- [9] **Alberti Kgmm, Zimmet Pz, Shaw Je.**  
The metabolic syndrome—a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus.  
Lancet 2005; 366: 1059-1062. Consultable sur l'adresse internet :  
[http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf)

- [10] **Earl S. Ford, Md, Mph, And Chaoyang Li, Md, Ph**  
Defining the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents:  
Will the Real Definition Please Stand Up?  
J Pediatr 2008;152:160-4
- [11] **Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz Wh.**  
Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third  
National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.  
Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157, 821-827.
- [12] **Zimmet P, Alberti Kgmm, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G,  
Bennett P, Shaw J, Caprio S;**  
IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF  
consensus report.  
Pediatric Diabetes 2007 Oct; 8(5): 299-306.  
Consultable sur l'adresse  
Internet: [http://www.idf.org/webdata/docs/Mets\\_definition\\_children.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf)
- [13] **De Ferranti Sd, Gauvreau K, Ludwig Ds, Newfeld Ej, Newburger Jw, Rifai N.**  
Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third  
national health and nutrition examination survey. Circulation 2004; 110: 2494–2497.
- [14] **Cruz Ml, Weigensberg Mj, Huang Tt, Ball G, Shaibi Gq, Goran**  
The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity.  
J Clin Endocrinol Metab 2004; 89, 108-113.
- [15] **Weiss R, Dziura J, Burgert Ts, Tamborlane Wv, Taksali Se, Yeckel Cw, Et Al.**  
Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.  
N Engl J Med 2004; 350, 2362-2374.
- [16] **Ford Es, Ajani Ua, Mokdad Ah.**  
The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth.  
Diabetes Care 2005; 28, 878-881.
- [17] **Joliffe Cj, Janssen I.**  
Development of age-specific metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult  
Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria.  
J Am Coll Cardiol 2007; 49: 891-8.

- [18] **Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian Sa**  
Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in Black and white youths.  
J Pediatr 2006 ; 148 (2) : 188-94
- [19] **Moreno La, Pineda I, Rodriguez G, Fleta J, Sarria A, Bueno M**  
Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in Children.  
Acta Pediatr 2002 ;91(12):1307-12
- [20] **Roya Kelishadi**  
Childhood Overweight, Obesity, and the Metabolic Syndrome in Developing Countries  
Epidemiologic Reviews 2007 29(1):62-76
- [21] **Benjelloun S**  
Nutrition transition in Morocco  
Public Health Nutr, 2002, 5(1A):135-40
- [22] **National Center For Health Statistics**  
Overweight among children and adolescents 6–19 years of age, by selected characteristics:  
U. S., 1963–1965 through 2003–2006  
Consultable sur l'adresse internet suivante:  
[http://www.cdc.gov/nchs/data/08.pdf#076](http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/08.pdf#076)
- [23] **Ravi Retnakaran, Md, Bernard Zinman, Md, Philip W. Connelly, And Al**  
Non Traditional Cardiovascular Risk Factors In Pediatric Metabolic Syndrome  
J Pediatr 2006;148:176-82
- [24] **Raquel Burrows A, Laura Leiva Ba, Gerardo Weistaub, Ximena Ceballos Sb, Vivian Gattas Zc, Lydia Lera Md, Cecilia Albala**  
Prevalence of metabolic syndrome in a sample of Chilean children consulting in an obesity clinic  
Rev Méd Chile 2007; 135: 174-81
- [25] **Marta Lo´pez-Capape´, Milagros Alonso, Esmeralda Colino, Carmen Mustieles, Jose´ Corbato´N And Raquel Barrio**  
Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric Population  
European Journal of Endocrinology 2006 155 313–319

- [26] **Elizabeth Halley Castillo, M.Sc.A,B, Guilherme Borges, Dr.Sc.C,D, Juan O. Talavera, M.Sc.E,Ricardo Orozco, B.A.C, Claudia Vargas-Alemán, B.A.A, Gerardo Huitrón-Bravo, M.C.A, Juan Carlos Diaz-Montiel, M.Sc.F, Susana Castañón M.Sc.E, And Jorge Salmerón, Dr.Sc.**  
Body Mass Index and the Prevalence of Metabolic Syndrome among Children and Adolescents in Two Mexican Populations  
Journal of Adolescent Health 2007, 40, 521–526
- [27] **Mariska Van Vliet, Inès A Von Rosenstiel<sup>1</sup>, Roger K Schindhelm, Desiderius Pm Brandjes, Jos H Beijnen And Michaela Diamant**  
Ethnic differences in cardiometabolic risk profile in an overweight/obese paediatric cohort in the Netherlands: a cross-sectional study  
Cardiovascular Diabetology 2009, 8:2
- [28] **Roya Kelishadi, Md; Stephen R. Cook, Md; Mohammad Esmaeil Motlagh, Md; Mohammad Mehdi Gouya, Md, Mph;Gelayol Ardalan, Md, Mph; Molouk Motaghian; Reza Majdzadeh, Phd; Mohammad A. Ramezani, Md, Mph**  
Metabolically Obese Normal Weight and Phenotypically Obese Metabolically Normal Youths: The CASPIAN Study  
J Am Diet Assoc. 2008;108:82-90.
- [29] **Ahmad Esmailzadeh, Parvin Mirmiran, Leila Azadbakht, Arash Etemadi, And Fereidoun Azizi**  
High Prevalence of the Metabolic Syndrome in Iranian Adolescents  
*Obesity*. 2006;14:377–382.
- [30] **J-F Fu, L Liang, C-C Zou, F Hong, C-L Wang, X-M Wang And Z-Y Zhao**  
Prevalence of the metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention.  
International Journal of Obesity 2007, 31, 15–22.
- [31] **Elizabeth A.C. Sellers, Md, Msc, Gurmeet R. Singh, Md, Mph&Tm, And Susan M. Sayers, Fracp, Phd**  
Large Waist but Low Body Mass Index: The Metabolic Syndrome in Australian Aboriginal Children  
J Pediatr 2008;153:222-7

- [32] **Imed Harrabi , Meriem Bouaouina, Jihen Maatoug, Rafika Gaha, Hassen Ghannem**  
Prevalence of the metabolic syndrome among urban schoolchildren in  
Sousse, Tunisia  
Int J Cardiol 2008, Volume 135, Issue 1, Pages 130-131
- [33] **Kong Ap, Ko Gt, Ozaki R, Wong Gw, Tong Pc, Chan Jc.**  
Metabolic syndrome by the new IDF criteria in Hong Kong Chinese adolescents and its  
prediction by using body mass index.  
Acta Paediatr. 2008 Dec;97(12):1738-42. Epub 2008 Oct 6.
- [34] **Procolo Di Bonito, Eduardo Sanguigno, Teresa Di Fraia, Claudia Forziato, Gabriella  
Boccia, Francesco Saitta, Maria Rosaria Iardino**  
Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese  
children: sex-related analysis  
Metabolism Clinical and Experimental 2009, 58, 368–372
- [35] **Ranjit Mohan Anjana, Srinivasa Lakshminarayanan, Mohan Deepa, Syed Farooq,  
Rajendra Pradeepa, Viswanathan Mohan,**  
Parental history of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiometabolic risk  
factors in Asian Indian adolescents  
Metabolism Clinical and Experimental 2009, 58, 344–350
- [36] **T. Matshaa, S. Hassanaa. Bhataay. Yakobb. Fanampea A. Somersa M. Hoffmannbz.  
Mohammeda R.T. Erasmus**  
Metabolic syndrome in 10–16-year-old learners from the Western Cape, South Africa:  
Comparison of the NCEP ATP III and IDF criteria. Atherosclerosis, In Press, Corrected  
Proof, Available online 29 January 2009
- [37] **R. Jago(Chair), T. Baranowski, J. Buse, S. Edelstein, P. Galassetti, J. Harrell, F.  
Kaufman, B. Linder, And T. Pham.**  
Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Racially/Ethnically Diverse Group of U.S.  
Eighth-Grade Adolescents and Associations With Fasting Insulin and Homeostasis Model  
Assessment of Insulin Resistance Levels  
Diabetes Care 2008, 31:2020–2025
- [38] **Ulf Ekelund, Sigmund Anderssen, Lars Bo Andersen, Chris J Riddoch, Luis B  
Sardinha, Jian'an Luan, Karsten Froberg, And Soren Brage**  
Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a  
population-based sample of European youth  
Am J Clin Nutr 2009; 89:90–6.

- [39] **Touzani.A**  
Diabète et obésité : Etude des marqueurs biologiques et du profil métabolique chez l'enfant  
Thèse en biologie, soutenue en 2006, Faculté de sciences Dhar-Mahraz, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès
- [40] **Earl S. Ford, Md, Mph Chaoyang Li, Md, Phd Guixiang Zhao, Md, Phd William S. Pearson, Phd, Ali H. Mokdad, Phd**  
Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adolescents Using the Definition From the International Diabetes Federation  
Diabetes Care 31:587–589, 2008
- [41] **Isabelle Aeberli, Ralf Biebinger, Roger Lehmann, Dagmar L'allemand, Giatgen A. Spinass, And Michael B. Zimmermann**  
Serum Retinol-Binding Protein 4 Concentration and Its Ratio to Serum Retinol Are Associated with Obesity and Metabolic Syndrome Components in Children  
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4359–4365
- [42] **Ford Esg.**  
Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.  
JAMA. 2002;287:356-359.
- [43] **Bjørn Hildrum, Arnstein Mykletun, Torstein Hole, Kristian Midthjell And Alv A Dahl**  
Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study  
BMC Public Health 2007; 7:220
- [44] **Simons La, Sullivan Dr**  
Lipid modifying drugs  
Med J Aust 2005;182(6) :286-9
- [45] **Bloch Ca, Clemons P, Sperling Ma**  
Puberty decreases insulin sensitivity.  
J Pediatr 1987 ; 110 (3):481-7
- [46] **Cook Js,Hoffman Rp,Stene Ma,Hansen Jr**  
Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty.  
J Clin Endocrinol Metab 1993; 77(3):725-30

- [47] **Caprio S, Plewe G, Diamond Mp, Simonson Dc, Boulware Sd, Sherwin Rs, Tamborlane Wv:**  
Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity.  
J Pediatr 1989; 114:963–967,
- [48] **Travers Sh, Jeffers Bw, Bloch Ca, Hill Jo, Eckel Rh:**  
Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children.  
J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:172–178
- [49] **Webber Ls, Harsha Dw, Phillips Gt, Srinivasan Sr, Simpson Jw, Berenson Gs**  
Cardiovascular risk factors in hispanic, white, and black children: the Brooks County and Bogalusa Heart Studies.  
Am J Epidemiol 1991;133(7):704-14
- [50] **Boulton Tj, Magarey Am, Cockington Ra**  
Serum lipids and apolipoproteins from 1 to 15 years: changes with age and puberty, and relationships with diet, parental cholesterol and family history of ischaemic heart disease.  
Acta Pediatr 1995; 84(10) :1113-8
- [51] **Ann Jessup, Msn, Rn, Aprn, Bc; And Joanne S. Harrell, Phd, Rn, Faan, Fah**  
The Metabolic Syndrome: Look for It in Children and Adolescents, Too!  
Clinical diabetes 2005 Volume 23, Number 1
- [52] **Suey.S.Kimm,Md;Bruce A.Barton,Phd;Eva Obarzanek,Et Al**  
Racial Divergence in Adiposity During Adolescence:  
The NHLBI Growth and Health Study  
Pediatrics 2001;107(3)
- [53] **Revi P. Mathew, Daniel W. Byrne, Macrae F. Linton, Douglas E. Vaughan, Sergio Fazio, William E. Russell**  
Evidence of metabolic syndrome in lean children with premature pubarche at diagnosis  
Metabolism 2008, Volume 57, Issue 6, Pages 733-740
- [54] **Pauliina Utriainen, Jarmo Ja"Ä"Skela"Ä"inen, Jarkko Romppanen, And Raimo Voutilainen**  
Childhood Metabolic Syndrome and Its Components in  
Premature Adrenarche  
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4282–4285,

- [55] **A. Sartorio, F. Agosti, A. De Col, D. Mornati, M. Francescato, S. Lazzer**  
Prevalence of the metabolic syndrome in Caucasian obese children and adolescents:  
Comparison between three different definition criteria  
Diabetes Research and Clinical Practice 2007, Volume 77, Issue 2, Pages 341-342
- [56] **Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, Et Al**  
Insulin resistance and the metabolic syndrom in obese french children  
Clin Endocrinol 2006 ; 64 (6) : 672-8
- [57] **D. A. Caranti, S. Lazzer, A. R. Da<sup>^</sup> Maso, F. Agosti, R. Zennaro, M. T. De Mello, S. Tufik, A. Sartorio**  
Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in Brazilian and Italian obese adolescents: a comparison study  
Int J Clin Pract, October 2008, 62, 10, 1526–1532
- [58] **Fida Bacha, Rola Saad, Neslihan Gungor, Janine Janosky, And Silva A.**  
Obesity, Regional Fat Distribution, and Syndrome X in Obese Black *Versus* White Adolescents: Race Differential in Diabetogenic and Atherogenic Risk Factors  
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2534–2540,
- [59] **O' Deak**  
Obesity and diabetes in "the land of milk and honey"  
Diabetes Metab Rev, 1992, 8:373-388
- [60] **Young Tk, Dean Hj, Flett B, Wood-Steiman P.**  
Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. J Pediatr 2000; 136: 365-9.
- [61] **Kaler Sn, Ralph-Campbell K, Pohar S, King M, Laboucan Cr, Toth El.**  
High rates of the metabolic syndrome in a First Nations community in western Canada: prevalence and determinants in adults and children.  
Int J Circumpolar Health 2006; 65: 389-402
- [62] **Retnakaran R, Zinman B, Connelly Pw, Harris Sb, Hanley Aj.**  
Non traditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome.  
J Pediatr 2006; 148: 176-82
- [63] **Qing He, Mary Horlick, John Thornton, Jack Wang, Richard N. Pierson, Jr., Stanley Heshka, And Dympna Gallagher**  
Sex and Race Differences in Fat Distribution among Asian, African-American, and Caucasian Prepubertal Children  
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2164–2170,

- [64] **Tong J, Boyko Ej, Utzschneider Km, Mcneely Mj, Hayashi T, Carr Db, Et Al.**  
Intra-abdominal fat accumulation predicts the development of the metabolic syndrome in non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetologia* 2007; Volume 50, Number 6, pp. 1156-1160(5)
- [65] **P. Björntorp**  
Différence métabolique entre graisse viscérale et graisse abdominale sous-cutanée  
*Diabetes & Metabolism* juillet 2000; Vol 26, N° SUP 3 - p. 10
- [66] **Sert C**  
Obésité viscérale ou être obèse et de poids normal  
*EMC-endocrinologie-nutrition* 1994, Fiche additive 10-506-C-10
- [67] **Jean-Pierre Després, Isabelle Lemieux, Denis Prud'homme**  
Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients  
*BMJ* 2001;322:716-720
- [68] **Sojung Lee, Phd, Fida Bacha, Md, And Silva A. Arslanian, Md**  
waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome  
*J Pediatr* 2006;149:809-16
- [69] **B. Bauduceau, E. Vachey, H. Mayaudon, P. Burnat, O. Dupuy, C. Garcia, F. Ceppa, L. Bordier**  
Should we have more definitions of metabolic syndrome or simply take waist measurement?  
*Diabetes & Metabolism*, November 2007, Volume 33, Issue 5, , Pages 333-339
- [70] **Ashwell M**  
Obesity in men and women.  
*Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:S1-S7
- [71] **Mi J, Law C, Zhang Kl, Osmond C, Stein C, Barker D**  
Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China.  
*Ann Intern Med* 2000; 132(4): 253-60
- [72] **Dubern B**  
Le syndrome métabolique existe –t-il chez l'enfant.  
Consultable sur l'adresse internet suivante :  
[http://www.institutdanone.org/comprendre/publications/objectif\\_nutrition/077/dossier.php](http://www.institutdanone.org/comprendre/publications/objectif_nutrition/077/dossier.php)

- [73] **Hales Cn, Barker Dj, Clark Pm, Cox Lj, Fall C, Osmond C,Et Al**  
Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64.  
BMJ 1991 ; 303 (6809) : 1019-22
- [74] **Li C, Johnson Ms, Goran Mi**  
Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and african american children  
Diabetes Care 2001 ; 24 (12) :2035-42
- [75] **Lourdes Iba´ N´ Ez, Larisa Sua´ Rez, Abel Lopez-Bermejo, Marta Di´Az, Carme Valls, And Francis De Zegher**  
Early Development of Visceral Fat Excess after Spontaneous Catch-Up Growth in Children with Low Birth Weight  
J ClinEndocrinol Metab 2008; 93: 925–928,
- [76] **Lourdes Iba´ N´ Ez, Abel Lopez-Bermejo, Larisa Sua´ Rez, Maria Victoria Marcos, Marta Di´Az, And Francis De Zegher**  
Visceral Adiposity without Overweight in Children Born Small for Gestational Age  
J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2079–2083
- [77] **Taly Meas, Samia Deghmoun, Priscilla Armoogum, Corinne Alberti, And Claire Levy-Marchal**  
Consequences of Being Born Small for Gestational Age on Body Composition: An 8-Year Follow-Up Study  
J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3804–3809,
- [78] **Boney C, Verma A, Tucker R, Vohr Br**  
Metabolic syndrome in childhood association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus  
Pediatrics 2005 ; 115 (3): e290-6
- [79] **Xiumin Wang, Li Liang, F.U. Junfen And D.U. Lizhong**  
Metabolic Syndrome in Obese Children Born Large for Gestational Age  
Indian J Pediatr 2007; 74 (6) : 561-565

- [80] **Jennifer Shine Dyer, Charles R. Rosenfeld, Julie Rice, Mark Rice, And Dana S. Hardin**  
Insulin Resistance in Hispanic Large-for-Gestational-Age Neonates at Birth  
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3836–3843
- [81] **Yariv Yogev , Gerard H.A. Visser**  
Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome  
Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2009; Vol. 14, Issue 2, Pages 77-84
- [82] **Peter Damm**  
Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus  
International Journal of Gynecology and Obstetrics 2009; 104, S25–S26
- [83] **L.B. Andersen, A. N. Wedderkopp, B H.S. Hansen, C A.R. Cooper, D And K. Froberg**  
Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study  
Preventive Medicine 2003; 37: 363–367
- [84] **Joey C. Eisenmann**  
Aerobic fitness, fatness and the metabolic syndrome in children and Adolescents  
Acta Pædiatrica 2007; 96, pp. 1723–1729
- [85] **Krista Casazza, Phd, Rd; Akilah Dulin-Keita, Phd; Barbara A. Gower, Phd; Jose R. Fernandez, Phd**  
Differential Influence of Diet and Physical Activity on Components of Metabolic Syndrome in a Multiethnic Sample of Children  
J Am Diet Assoc. 2009; 109 :236-244
- [86] **Linda Van Horn, Phd, Rd**  
Metabolic Syndrome in Children: Prevention Potential  
Journal of the American Dietetic Association 2009; Volume 109, Issue 2, Pages 199-199
- [87] **A. Sheikh Rashid, A. Jabbar , R.P.J. Michels , J.H. Devries**  
Metabolic risk factors, insulin-resistance and lifestyle in children of type 2 diabetes patients in Karachi, Pakistan  
Diabetes Research and Clinical Practice 2008; 80, 399– 404

- [88] **T. Mouraux, H. Dorchy**  
 Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ?  
 Archives de pédiatrie 2005; 12: 1779–1784
- [89] **Mindy Dopler Nelson, Ms; Lana M. Widman, Ms; Richard Ted Abresch Et Al**  
 Metabolic Syndrome in Adolescents With Spinal Cord  
 Dysfunction  
 J Spinal Cord Med. 2007; 30: S127–S139
- [90] **Roya Kelishadi , Stephen R. Cookb, Babak Amrac, Atoosa Adibi**  
 Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths  
 Atherosclerosis 2009; Volume 204, Issue 2, Pages 538-543
- [91] **Joan C. Han, Md, Margaret S. Rutledge, Bs, Merel Kozlosky, Et Al**  
 Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Energy Intake in  
 Overweight Children  
 J Pediatr 2008;152:612-7
- [92] **Michael Weitzman, Md; Stephen Cook, Md; Peggy Auinger, Ms, And Al**  
 Tobacco Smoke Exposure Is Associated With the Metabolic  
 Syndrome in Adolescents  
 Circulation. 2005;112:862-869
- [93] **Ram B. Singh A, Daniel Pella B, Viola Mechirova B, Kuniaki Otsuka C**  
 Can brain dysfunction be a predisposing factor for metabolic syndrome?  
 Biomedicine & Pharmacotherapy 2004; 58 : S56-S68
- [94] **Marc J. Weigensberg, Claudia M. Toledo-Corral, And Michael I. Goran**  
 Association between the Metabolic Syndrome and  
 Serum Cortisol in Overweight Latino Youth  
 J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1372–1378
- [95] **95. Brunner Ej, Hemingway H, Walker Br, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley Mj, Kumari M, Andrew R, Seckl Jr, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe Gd, Stansfeld Sa, Marmot Mg**  
 Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study.  
 Circulation 2002 106:2659–2665

- [96] **Ulf Ekelund, Ken K. Ong, Yvonne´ Linne´, Martin Neovius, Søren Brage, David B. Dunger, Nicholas J. Wareham, And Stephan Ro¨Ssner**  
Association of Weight Gain in Infancy and Early Childhood with Metabolic Risk in Young Adults  
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 98–103,
- [97] **D.Vincent-Desplanques, F. Faivre-Defrance, J.L. Wémeau, M.C.Vantghem**  
Syndromes d'insulinorésistance extrême génétiquement determines Monogenic severe insulin resistance syndromes  
La revue de médecine interne 2005; 26:866–873
- [98] **Allan Vaag**  
Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: Consequences for infant nutrition  
International Journal of Gynecology and Obstetrics 2009; 104  
S32–S34
- [99] **John A. Morrison, Phd, Lisa Aronson Friedman, Scm, Ping Wang, Phd, And Charles J. Glueck, Md**  
Metabolic Syndrome in Childhood Predicts Adult Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus 25 to 30 Years Later  
J Pediatr 2008; 152: 201-6
- [100] **Sathanur R. Srinivasan, Maria G. Frontini, And Gerald S. Berenson**  
Longitudinal Changes in Risk Variables of Insulin Resistance Syndrome From Childhood to Young Adulthood in Offspring of Parents With Type 2 Diabetes: The Bogalusa Heart Study  
Metabolism April 2003; Vol 52, No 4: pp 443-450
- [101] **Entringer S, Wuest S, Kumsta R, Et Al.**  
Prenatal psychosocial stress exposure is associated with insulin resistance in young adults.  
Am J Obst et Gynecol 2008; 199: 498. e1-498. e7.
- [102] **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Et Al**  
Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.  
Diabetes Care 2001; 24:683-9
- [103] **Must A, Jacques Pf, Dallal Ge, Bajema Cj, Dietz Wh**  
Long term morbidity and mortality of overweight adolescent. A follow-up of the Havard Growth Study of 1922 to 1935  
N Engl J Med 1992; 327 (19): 1350-5

- [104] **Gunnel Dj, Frankel Sj, Nanchahal K, Peters Tj, Davey Smith G**  
 Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y  
 follow-up study based on the body orr cohort.  
 Am J Clin Nutr 1998;67(6): 1111-8
- [105] **Thomas Reinehr , Rainer Wunsch , Gideon De Sousa , Andr´E Michael Toschke**  
 Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and  
 intima-media thickness  
 Atherosclerosis 2008;199 : 193–200
- [106] **Ve´ronique Beauloye, Francis Zech, Hiep Tran Thi Mong, Philippe Clapuyt, Marc  
 Maes, And Sonia M. Brichard**  
 Determinants of Early Atherosclerosis in Obese Children and Adolescents  
 J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3025–3032
- [107] **Juonala M, Jarvisalo Mj, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari Js, Raitakari Ot**  
 Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the  
 cardiovascular risk in young finns study.  
 Circulation 2005; 112(10):1486-93
- [108] **Shanthi Sivanandam, Mda, Alan R. Sinaiko, Mda, David R. Jacobs, Jr., Phdb, Lyn  
 Steffen, Phdb, Antoinette Moran, Mda, And Julia Steinberger, Md, Ms**  
 Relation of Increase in Adiposity to Increase in Left Ventricular Mass from Childhood to  
 Young Adulthood  
 Am J Cardiol 2006; 98: 411– 415
- [109] **Kwiterovich Jr., P.O.**  
 Young Adults with Hypercholesterolemia.  
 Amer. J. of Med 1999. 107, (2A) Sup.40-42.
- [110] **Kwiterovich Jr., P.O., Barton B.A., McMahon R.P., And Al.**  
 Effects of Diet and Sexual Maturation on Low-Density Lipoprotein Cholesterol during  
 Puberty. The Dietary Intervention Study in Children (DISC).  
 Circulation 1997 Oct 21, 96, 8, 2526-2533.
- [111] **Liacouras C.A, And Shamir R.-**  
 Pediatric Cholesterol Screening : Missing Opportunities.  
 J Med Sci 1997 Oct , 33, 10, 659-662.

- [112] **Mcgill H. C., And McMahan C. A.**  
Starting Earlier to Prevent Heart Disease.  
JAMA 2003 Nov 5; 290, 17, 2320-2324
- [113] **Berenson Gs, Srinivasan Sr, Bao W, Newman Wp 3rd, Tracy Re, Wattigney Wa**  
Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study.  
N Engl J Med 1998; 338(23):1650-6
- [114] **Mahoney Lt, Burns Tl, Stanford W, Thompson Bh, Witt Jd, Rost Ca, Lauer Rm**  
Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study.  
J Am Coll Cardiol 1996; 27 (2): 277-84
- [115] **Mc Mahan Ca, Gidding Ss, Malcom Gt, Tracy Re, Strong Jp, Mcgill Hc Jr**  
Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis.  
Pediatrics 2006 ; 118(4) : 1447-55
- [116] **Raitakari Ot, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkkon, Et Al**  
Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study.  
JAMA 2003 ; 290 (17):2277-83
- [117] **Oren A, Vos Le, Uiterwaal Cs, Bak Aa, Gorissen Wh, Grobbee De, Et Al**  
The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study: rationale and design  
Eur J Epidemiol 2003; 18 (7) :715-27
- [118] **Carrie Armstrong**  
Cardiovascular Risk Reduction in Children  
Circulation, December 12, 2006 Volume 114, Issue 24
- [119] **Emmanuelle Mimoun, Md, Yacine Aggoun, Md, Maud Pousset, Md, Beatrice Dubern, Md, Phd, Dominique Bougle, Md, Jean-Philippe Girardet, Md, Arnaud Basdevant, And Al**  
Association of Arterial Stiffness and Endothelial Dysfunction  
with Metabolic Syndrome in Obese Children  
J Pediatr 2008;153:65-70

- [120] **Mieczysław Litwin, Joanna S' Ladowska, Jolanta Antoniewicz, Anna Niemirska, Aldona Wierzbicka, Jadwiga Daszkowska, Zbigniew T. Wawer, Roman Janas, And Ryszard Grenda**  
Metabolic Abnormalities, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome in Children With Primary Hypertension  
AJH 2007; 20:875–882
- [121] **Frances R. Zappalla, Do, Samuel S. Gidding, Md**  
Lipid Management in Children  
Endocrinol Metab Clin N Am 2009;38 :171–183
- [122] **Gregory B. Luma, M.D., And Roseann T. Spiotta, M.D**  
Hypertension in Children and Adolescents  
Am Fam Physician 2006;73:1158-68
- [123] **Ridken Pm, Buring Je, Cook, Rifai N**  
C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events:an 8-year follow up of 14719 initially healthy american women.  
Circulation 2003; 107 (3) :391-7
- [124] **Antônio C. Oliveira, Md, Ana M. Oliveira, Md, Marcele S. Almeida, Rn, Agnaluce M. Silva, Phd, Luis Adan, Phd, And Ana M. Ladeia, Md, Phd**  
Alanine Aminotransferase and High Sensitivity C-Reactive Protein: Correlates of Cardiovascular Risk Factors in Youth  
J Pediatr 2008;152:337-42
- [125] **M Valle, R Martos, F Gascon, R Caoete, Ma Zafra, R Morales**  
Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome  
Diabetes Metab 2005, 31,55-62
- [126] **Jarvisalo Mj, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J Et Al**  
Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 ; 22 (8) : 1323-8
- [127] **Javier Gómez-Ambrosi, Phd, Cristina Azcona, Md, Phd, Ana Patiño-García, Phd, And Gema Frühbeck, Rnutr, Md, Phd**  
Serum Amyloid A Concentration is Increased in Obese Children and Adolescents  
J Pediatr 2008;153:71-5

- [128] **M. Urban, B. Glowinska-Olszewska, I. Krasowska, A. Stasiak-Barmuta, A. Bossowski**  
Identification of cd40 (cd154) ligand expression on the surface of conglomeration monocyte-platelets in children with metabolic syndrome  
Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw 2008; 14(2): 71-5
- [129] **Yohei Ogaza, Toru Kikuchi, Keisuke Nagasaki, Makoto Hiurq, Yukie Tanaka, And Makoto Uchiyama**  
Usefulness of Serum Adiponectin Level as a Diagnostic Marker of Metabolic Syndrome in Obese Japanese Children  
Hypertens Res 2005; 28: 51–57
- [130] **Luisa Gilardini , Philip G. Mcternan ,Andrea Girola,And Al**  
Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents  
Atherosclerosis 2006; 189: 401–407
- [131] **Lian-Yu Lin, Hsu-Ko Kuo, Juey-Jen Hwang, Ling-Ping Lai, Fu-Tien Chiang,Chuen-Den Tseng, Jiunn-Lee Lin**  
Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents  
Atherosclerosis 2008; Volume 203, Issue 2, Pages 563-568
- [132] **Toledo-Corral Cm, Ventura Ee, Hodis Hn, And Al**  
Persistence of the metabolic syndrome and its influence on carotid artery intima media thickness in overweight Latino children, Atherosclerosis; In Press, Corrected Proof, Available online 25 March 2009
- [133] **Marcello Chinali, Md, Giovanni De Simone, Md, Mary J. Roman, Md And Al**  
Cardiac Markers of Pre-Clinical Disease in Adolescents With the Metabolic Syndrome  
J Am Coll Cardiol 2008; 52 : 932–8
- [134] **Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane Wv, Banyas B, Allen K, Et Al**  
Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity  
N Engl J Med 2002 ; 346 (11): 802-10
- [135] **American Diabetes Association**  
Type 2 diabetes in children and adolescents  
Pediatrics 2000; 105 (3Pt 1): 671-8

- [136] **Goran Mi, Bergman Rn, Avila Q, Watkins M, Ball Gd, Shaibi Gq, Et Al**  
Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight latino children with a positive family history for type 2 diabetes  
J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(1):207-12
- [137] **C.Girardin, V. Schwitzegebel**  
Diabète de type 2 en pédiatrie: Diagnostic et prise en charge  
Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 1001-5
- [138] **Bougnères P, Le Stunff C**  
Diabète non insulinodépendant chez l'enfant et l'adolescent obèse:  
Réalités pédiatriques 2007; 119:13-16
- [139] **Kathy A. Love-Osborne, M.D., Kristen J. Nadeau, And Al**  
Presence of the Metabolic Syndrome in Obese Adolescents Predicts Impaired Glucose Tolerance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
Journal of Adolescent Health 2008; 42, 543–548
- [140] **Lillioja S, Mott Dm, Spraul M, Ferraro R, Foley Je, Ravussin E, Et Al**  
Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors  
Of non-insulin-dependant diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians.  
N Engl J Med 1993; 329 (27) :1988-92
- [141] **Weyer C, Bogardus C, Mott Dm, Pratley Re**  
The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.  
J Clin Invest 1999; 104 (6) :787-94
- [142] **Rodriguez Bl, Fujimoto Wy, Mayer-Davis Ej, And Al**  
Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the search for diabetes in youth study  
Diabetes Care. 2006 Aug; 29 (8):1891-6.
- [143] **Schwimmer Jb, Pardee Pe, Lavine Je, Blumkin Ak, Cook**  
Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric non alcoholic fatty liver disease.  
Circulation 2008; 118:277-283
- [144] **Rashid M, Roberts A**  
Nonalcoholic steatohepatitis in children  
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 ; 30 (1): 48-53

- [145] **Anna Kotronen, Hannele Yki-Järvinen**  
Fatty Liver A Novel Component of the Metabolic Syndrome  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:27-38
- [146] **Future Science Group**  
Possible link found between non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in overweight children  
Consultable sur l'adresse internet suivante:  
<http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/17455111.2.4.401>
- [147] **Miriam E. Silfen, Michelle R. Denburg, Alexandra M. Manibo, Rogerio A. Lobo, Richard Jaffe, Michel Ferin, Lenore S. Levine, And Sharon E. Oberfield**  
Early Endocrine, Metabolic, and Sonographic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Comparison between Nonobese and Obese Adolescents  
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4682–4688
- [148] **Stephen Dm, Frcp, Hon Md (Uppsala), Frcog (Ad Eundem), F Med Sci**  
Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood  
Research clinical Endocrinology and metabolism 2002; Vol 16 No 2 pp 263-272
- [149] **Barbieri RI, Makris A, Randall Rw, Daniels G, Kistner Rw, Ryan Kj**  
Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism  
J Clin Endocrinol Metab 1986; 6:9-10
- [150] **Rollyn M. Ornstein, Md, Marc S. Jacobson, Md**  
Supersize Teens: The Metabolic Syndrome  
Adolesc Med 2006; 17: 565–587
- [151] **C Invitti, C Maffei, L Gilardini, B Pontiggia, G Mazzilli, A Girola, A Sartorio, F Morabito And G C Vibert**  
Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors  
International Journal of Obesity 2006; 30, 627–633.
- [152] **Dimitrijevic-Sreckovic Et Al:**  
Pre-metabolic and metabolic syndrome in children and adolescents  
Clin Chem Lab Med 2007;45:1140–4

- [153] **Juhan-Vague I, Alessi Mc, Vague P.**  
Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulindependent diabetes mellitus.  
Ann Med 1996;28:371–80
- [154] **Earl S. Ford, Md, Mph; Chaoyang Li, Md, Phd; Stephen Cook, Md; Hyon K. Choi, Md, Drph**  
Serum Concentrations of Uric Acid and the Metabolic Syndrome Among US Children and Adolescents  
Circulation. 2007;115:2526-2532
- [155] **Kirk S, Zeller M, Claytor R, Santangelo M, Khoury Pr, Daniels Sr.**  
The relationship of health outcomes to improvement in BMI in children and adolescents.  
Obes Res. 2005; 13 :876–882
- [156] **Reinehr T, Andler W.**  
Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss.  
Arch Dis Child. 2004; 89:419–422.
- [157] **Epstein Lh, Valoski A, Wing Rr, Mc Curley J**  
Ten year follow-up of behavioural, family-based treatment for obese children.  
JAMA 1990; 264 (19) :2519-23
- [158] **Haute Autorité De Santé**  
Prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent  
Consultable à l'adresse internet suivante:  
[www.has-santé.fr/portail/upload/docs/applications/pdf/version\\_finale-synthèse\\_obésité\\_2006\\_10\\_25\\_15\\_27\\_33\\_385.pdf](http://www.has-santé.fr/portail/upload/docs/applications/pdf/version_finale-synthèse_obésité_2006_10_25_15_27_33_385.pdf)
- [159] **Delzenne Nm, Cani Pd.**  
A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome.  
Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8:636–640.
- [160] **Epstein L, Squires S:**  
The Stoplight Diet for Children.  
Boston, MA, Little, Brown and Company,1988
- [161] **Foster Gd,Wyatt Hr, Hill Jo,Mc Guckin Bg, Brill C, Mohammed Bs, Et Al**  
A randomized trial of a low carbohydrate diet for obesity  
N Engl J Med 2003; 348 (21): 2082-90

- [162] **Catherine Mcneal, Md, Phd, Don P. Wilson, Md**  
Metabolic syndrome and dyslipidemia in youth  
Journal of Clinical Lipidology 2008; 2, 147–155
- [163] **Sheila A. Dugan, Md**  
Exercise for Preventing Childhood Obesity  
Phys Med Rehabil Clin N Am 2008; 19 205–216
- [164] **Gidding Ss, Dennison Ba, Birch Li, Et Al.**  
Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners.  
Pediatrics 2006; 117(2): 544–59.
- [165] **Tudor-Locke C, Ainsworth Be, Thompson Rw, Et Al.**  
Comparison of pedometer and accelerometer of free living physical activity.  
Med Sci Sports Exerc 2002; 34(12): 2045–51.
- [166] **N. J. Farpour-Lambert**  
Obésité de l'enfant : rôle de l'activité physique  
Revue Médicale Suisse, Numéro : 2469 ,Sujet: Pédiatrie  
Consultable à l'adresse internet suivante:  
[www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=23611](http://www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=23611)
- [167] **Sakata T And Al**  
Clinical implications of histamine neurons activation driven by mastication and L-histidine:  
an efficient therapeutic approach to visceral fat reduction and weight loss  
Japanese Journal of Taste and Smell Research 2006, vol.13; no.3; page.271-276
- [168] **Simone A French, Mary Story, And Robertwjeffery**  
Environmental influences on eating and physical activity  
Annu. Rev. Public Health 2001. 22:309–35
- [169] **Julia Steinberger, Md, Ms, Chair; Stephen R. Daniels, Md, Phd, Faha; And Al**  
Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children  
and Adolescents  
Circulation 2009;119;628-647
- [170] **Jane Salodof Macneil**  
Orlistat Not Helpful in Teens With Metabolic Syndrome  
Internal medicine news 2009, Volume 42, Issue 1, Page 15

- [171] **Jean-Pierre Chanoine; Sarah Hampl; Craig Jensen; Et Al.**  
Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents :a randomized controlled trial  
*JAMA*. 2005;293(23):2873-2883
- [172] **Francesco Chiarelli And Maria Loredana Marcovecchio**  
Insulin resistance and obesity in childhood  
*European Journal of Endocrinology* 2008; 159 S67–S74
- [173] **Anoop Misra, M.D.A,B,\*, Lokesh Khurana, M.B.B.S, And Al**  
Metabolic syndrome in children: current issues and South Asian perspective  
*Nutrition* 2007; 23: 895–910
- [174] **Didier Junquero, Yves Rival**  
Syndrome métabolique :quelle definition pour quel(s) traitement(s) ?  
*Medecine/sciences* 2005 ; 21 : 1045-53
- [175] **Macneil, Jane Salodof**  
More weight lost with liraglutide than orlistat  
*Internal Medicine News* 2009 Volume 42, Issue 1, Page 14
- [176] **Inge Th,Garcia V, Daniels S, Langford L,Kirk S, And Al**  
A multidisciplinary approach to the adolescent bariatric surgical patient  
*J Pediatr Surg* 2004; 39 (3):442-7
- [177] **Surgeman Hj,Sugerman El, Demaria Ej, And Al**  
Bariatric surgery for severely obese adolescents  
*J Gastrointest Surg* 2003 ; 7 (1): 102-7
- [178] **Valeria Hirschler, Md, Karin Oestreicher, Md, Matin Beccaria, Md, Mariana Hidalgo, Ms, And Gustavo Maccallini, Ms**  
Inverse Association between Insulin Resistance and Frequency of Milk Consumption in Low-Income Argentinean School Children  
*J Pediatr* 2009;154:101-5
- [179] **Joan P. Kay, Ramin Alemzadeh, G. Langley, L. D'angelo, P. Smith And S. Holshouser**  
Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents  
*Metabolism* Volume December 2001; 50, Issue 12, Pages 1457-1461

- [180] **Lourdes Ibañez, Ken Ong, Angela Ferrer, Rakesh Amin, David Dunger, And Francis De Zegher**  
 Low-Dose Flutamide-Metformin Therapy Reverses Insulin Resistance and Reduces Fat Mass in Nonobese Adolescents with Ovarian Hyperandrogenism  
 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 88(6):2600–2606
- [181] **Yanovski, Lusting**  
 Metformin Plus Weight Loss Intervention Reduces Symptoms of Metabolic Syndrome in Obese Children :The treatment improved insulin sensitivity, body mass index, and cholesterol within 6 months.  
 Medscape Medical News, June 20, 2008  
 Consultable à l'adresse internet suivante : [www.medscape.com/viewarticle/576395](http://www.medscape.com/viewarticle/576395))
- [182] **Blicklé J.F**  
 Place des thiazolidinediones dans le traitement du diabète de type 2  
 Presse médicale 2004; 33, 15 :1034-1040
- [183] **Jolliffe Cj, Janssen I**  
 Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents  
 Circulation 2006 ; 114 (10) : 1056-62
- [184] **National Cholesterol Education Program** 1992 Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 89(Suppl):525–584
- [185] **Mccrindle Bw, Urbina Em, Dennison Ba, Et Al.**  
 Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing.  
 Circulation 2007;115(14):1948–67
- [186] **National Cholesterol Education Program (NCEP).** Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents.  
 Pediatrics 1992;89(3):495–501
- [187] **Simons La, Sullivan Dr**  
 Lipid modifying drugs  
 Med J Aust 2005 ; 182 (6): 286-9

- [188] **Keech A, Simes Rj, Barter J, Scott R, Taskinen Mr, Forder P, Et Al**  
Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial.  
Lancet 2005; 366 (9500): 1849-61
- [189] **Priscilla Severino Gonçalves De Castro,1 Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira**  
Prevention of atherosclerosis and drug treatment of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents  
J Pediatr (Rio J). 2009;85(1):6-14
- [190] **Peter O. Kwiterovich, Jr**  
Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents  
J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4200–4209
- [191] **Brian W. Mccrindle, Md, Mph, Chair; Elaine M. Urbina,**  
Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents  
Circulation. 2007; 115:1948-1967
- [192] **Stephen R. Daniels, Md, Phd, Frank R. Greer, Md, And The Committee On Nutrition**  
Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood  
Pediatrics 2008;122:198–208
- [193] **Forrester Js, Makkar R, Shah Pk**  
Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition :an update for clinicians  
Circulation 2005 ; 111 (14) :1847-54
- [194] **Coletti Rb, Neufeld Ej, Roff Nk, Et Al.**  
Niacin treatment of hypercholesterolemia in children.  
Pediatrics 1993; 92:78–82.
- [195] **De Jongh S, Lilien Mr, Opt'roodt J, Stroes Es, Bakker Hd, Kastelein Jj**  
Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia  
J Am Coll Cardiol 2002 ; 40 (12): 2117-21

- [196] **Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L**  
Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal children with familial hypercholesterolemia  
J Pediatr 1996 ; 129 (1): 42-9
- [197] **Wiegman A, Hutten Ba, De Groot E, Rodenburg J, Bakker Hd, Buller Hr, Et Al**  
Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial  
JAMA 2004 ; 292 (3) :331-7
- [198] **Mc Crindle Bw, Ose L, Marais Ad**  
Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial  
J Pediatr 2003 ; 143 (1): 74-80
- [199] **Mietus Snyder M, Malloy Mj**  
Endothelial dysfunction occurs with two genetic hyperlipidemias: improvement with antioxidant vitamin therapy.  
J Pediatr 1998 ; 133 (1) : 35-40
- [200] **Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna Rc, Saggiani F, Zenere Mb, Et Al**  
Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity.  
Diabetes Care 2000; 23 (1):57-63
- [201] **Bordier L, Dolz Mmayaudon H, Dupuy O, Bauduceau B**  
Hyperglycémie modérée à jeun et intolérance au glucose :un même risque cardiovasculaire ?  
Sang Thrombose Vaisseaux 2001; 13(6): 364-9
- [202] **Coutinho M, Gerstein Hc, Wang Y, Yusuf S**  
The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years.  
Diabetes Care 1999; 22 (2): 233-40

- [203] **Appel Lj, Moore Tj, Obarzanek E, Vollmer Wm, Svetkey Lp, And Al**  
A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group  
N Engl J Med. 1997 Apr 17; 336(16):1117-24.
- [204] **Birkett Nj**  
Comments on a meta-analysis of the relation between dietary calcium intake and blood pressure.  
Am J Epidemiol. 1998 Aug 1; 148(3):223-8; discussion 232-3.
- [205] **Pereira Ma, Jacobs Dr Jr, Van Horn L, Slattery Ml, Kartashov Ai, Ludwig Ds.**  
Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults.  
The CARDIA study. JAMA 2002; 287:2081-9.
- [206] **André JI.**  
Hypertension artérielle chez l'enfant.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 8-0690-MG, 1999, 6 p
- [207] **Weiss R, Taksali Se, Tamborlane Wv, Burgert Ts, Savoye M, Caprio S.**  
Predictors of change in glucose tolerance status in obese youth.  
Diabetes Care. 2005; 28: 902-909.
- [208] **Freemark M, Bursey D**  
The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes  
Pediatrics 2001; 107(4): E55
- [209] **Jones Kl, Arslanian S, Peterokova Va, Park Js, Tomlinson Mj**  
Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes : a randomized controlled trial.  
Diabetes Care 2002; 25 (1):89-94
- [210] **Ariel E. Feldstein, M.D, Marsha H. Kay, M.D, Facg**  
FATTY LIVER DISEASE  
The American College of Gastroenterology  
Consultable à l'adresse internet: <http://www.gi.org/patients/gihealth/flid.asp>
- [211] **Schwimmer, J. B; Middleton, M. S. ; Deutsch, R. ; Lavine, J. E**  
A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis  
Alimentary Pharmacology & Therapeutics. April 2005;  
21(7):871-879

- [212] **Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, Marcellini M, Marchesini G.**  
Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study Clin Ther. 2008 Jun; 30(6): 1168-76
- [213] **Joel E. Lavine,**  
Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study  
The journal of Pediatrics June 2000; Volume 136, issue 6, Pages 734-738
- [214] **Frederick J. Suchy, Ronald J. Sokol, William F. Balistreri**  
Liver disease in children,  
Cambridge University Press, 3rd Revised edition, p 836, Table 34,4
- [215] **National Institutes Of Health**  
NASH Clinical Research Network Launches Trial for Treatment of Liver Disease in Children  
Consultable à l'adresse internet:  
[www.nih.gov/news/pr/sep2005/niddk-27.htm](http://www.nih.gov/news/pr/sep2005/niddk-27.htm)
- [216] **Winston Dunn And Jeffrey B. Schwimmer**  
The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children  
Current Gastroenterology Reports 2008; Volume 10, Number 1
- [217] **Laura A. Ruby**  
Polycystic ovarian syndrome: An evidence based approach to reducing metabolic consequences  
The Journal for Nurse Practitioners 2008; Volume 4, Issue 9, Pages 697-704
- [218] **Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek Me, Yazici C**  
Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents .  
Pediatrics 2005 ; 115 (4) :e500-3
- [219] **Fernandez Jr, Redden D, Pietrobelli A Et Al;**  
Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents.  
J Pediatr 2004; vol 145, 439-444.

- [220] **Zannolli R, Morgese G**  
Waist percentiles: a simple test for atherogenic disease?  
Acta Paediatr 1996; 85:1368–1369
- [221] **Moreno La, Fleta J, Mur L, Rodriquez G, Sarria A, Bueno M**  
Waist circumference values in Spanish children—gender related differences.  
Eur J Clin Nutr 1999; 53:429–433
- [222] **Mccarthy Hd, Jarrett Kv, Crawley Hf**  
The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y.  
Eur J Clin Nutr 2001; 55:902–907
- [223] **Nihal Hatipoglu & Ahmet Ozturk, And Al**  
Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents  
Eur J Pediatr 2008; vol. 167, n°4, pp. 383-389
- [224] **Delisle H**  
La programmation fœtale des maladies chroniques liées à la nutrition.  
Santé (Montrouge) 2002 ; 12 (1) : 56-63
- [225] **C. Alex McMahan, Phda, Samuel S. Gidding, Mdb,C, Gray T. Malcom, Phdd, Richard E,And Al**  
Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Risk Scores Are Associated With Early and Advanced Atherosclerosis  
PEDIATRICS October 2006;Volume 118, Number 4
- [226] **De Oliveira E Silva E.R, Kong M,And Al**  
Metabolic and genetic determinants of HDL metabolism and hepatic lipase activity in normolipidemic females  
J lipid Res 1999; 40 (7):1211-21
- [227] **De Las Fuentes L, Brown Al, Mathews Sj, Waggoner Ad, Soto Pf, Gropler Rj, Dávila-Román Vg**  
Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass.  
Eur Heart J. 2007 Mar; 28(5):553-9.

- [228] **Risa Ozaki, Qing Qiao, Gary W K Wong, And Al**  
Overweight, family history of diabetes and attending schools of lower academic grading are independent predictors for metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adolescents  
Arch Dis Child 2007; 92:224–228
- [229] **Jennifer Shine Dyer, Charles R. Rosenfeld, Julie Rice, Mark Rice, And Dana S. Hardin**  
Insulin Resistance in Hispanic Large-for-Gestational-Age Neonates at Birth  
J Clin Endocrinol Metab 92: 3836–3843, 2007
- [230] **Deborah Young-Hyman, Phd, David G. Schlundt, Phd, Leanna Herman, Ma**  
Evaluation of the Insulin Resistance Syndrome in 5- to 10-Year-Old Overweight/Obese African-American Children  
Diabetes Care 2001; 24:1359–1364,



# **ANNEXES**

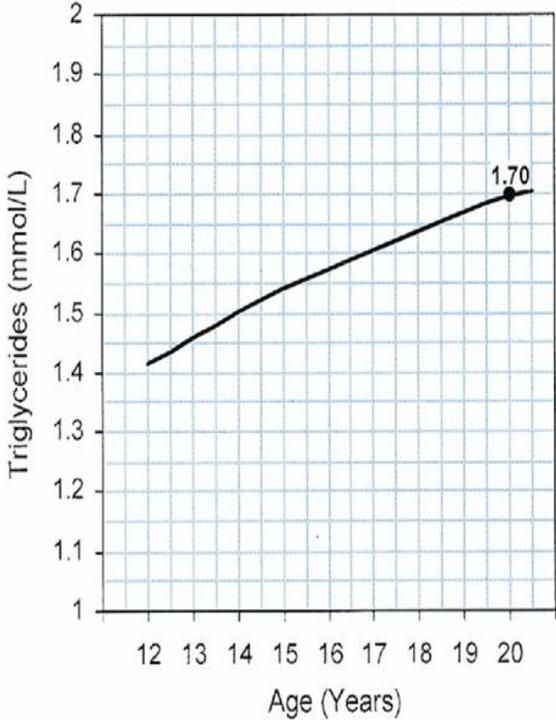
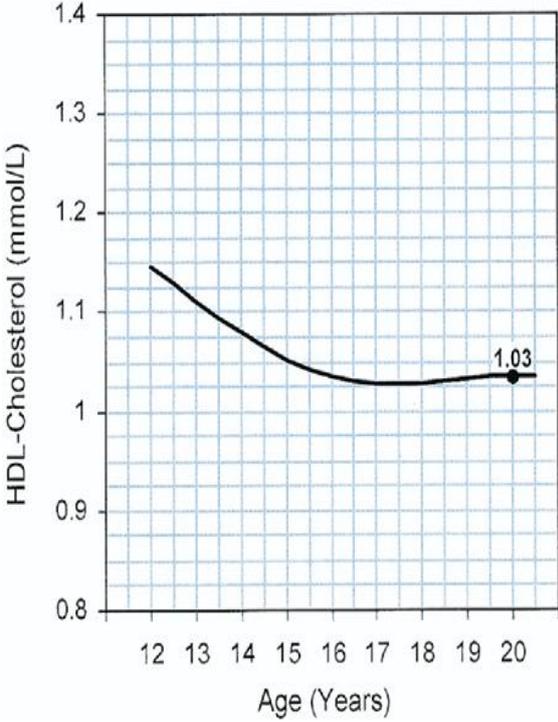
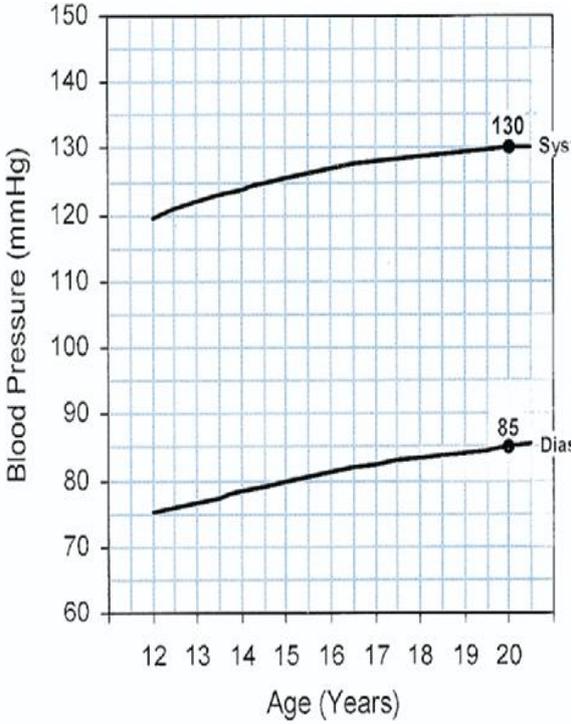
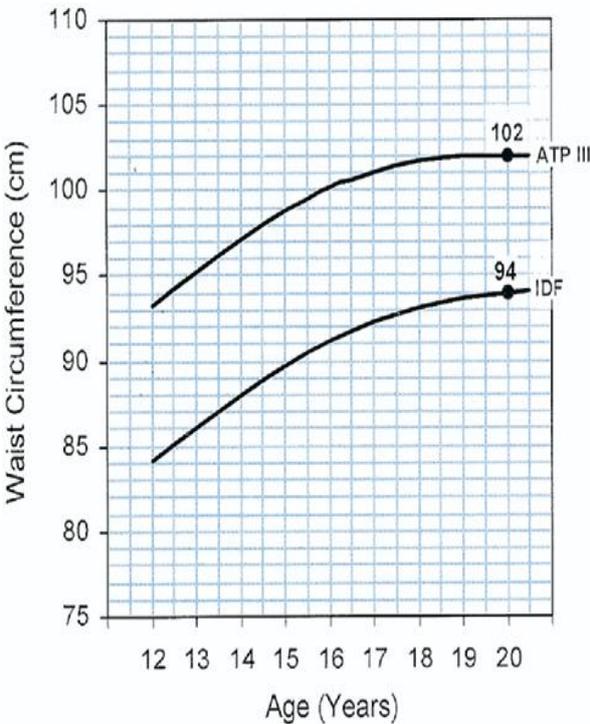


**Annexe 1:** Valeurs seuils des tours de taille pour diagnostiquer une obésité abdominale chez l'adulte, selon le sexe et l'ethnie et d'après les recommandations de l'IDF [9]

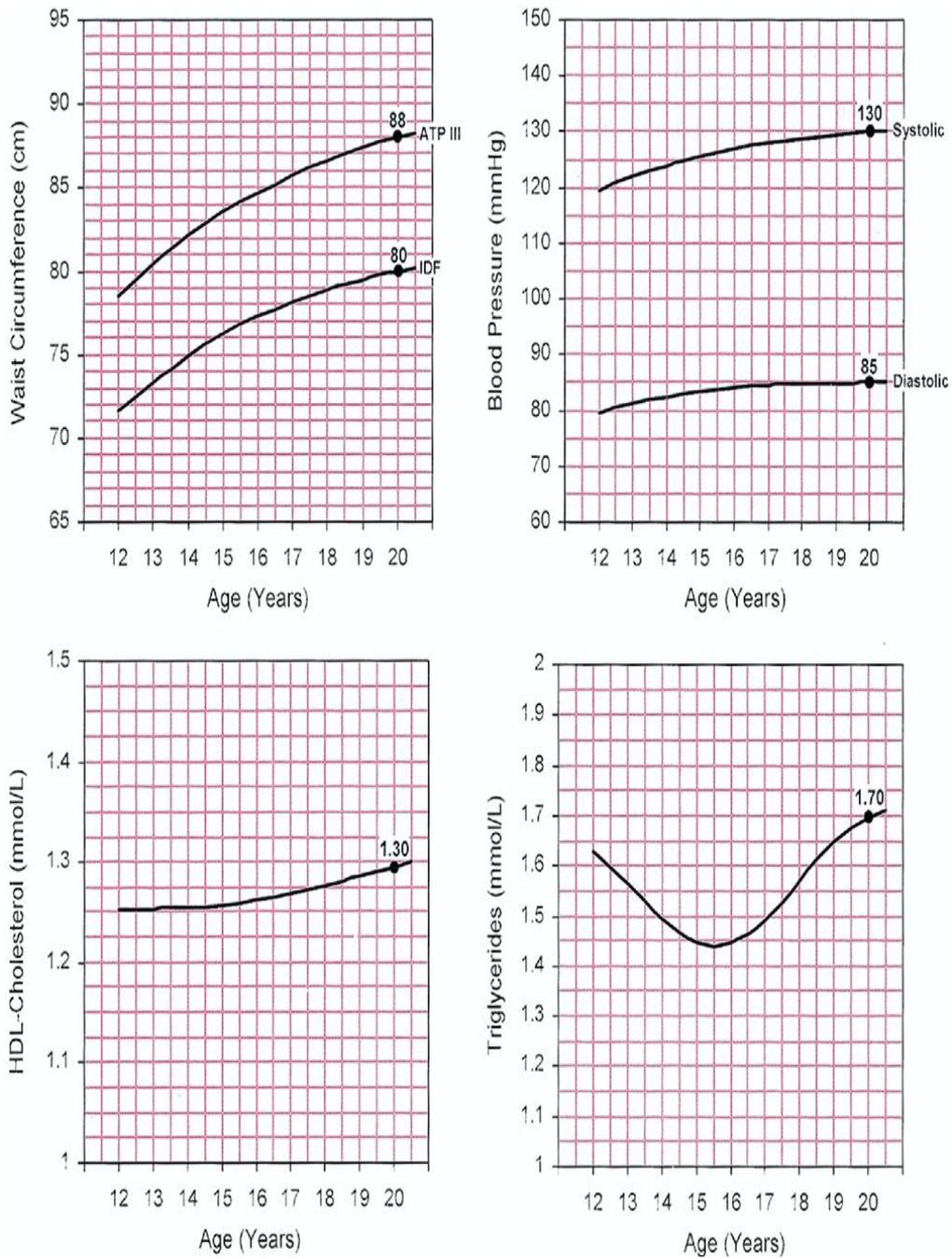
Pays ou Groupe ethnique		Tours de taille (en cm)
Europoïdes (origine européenne)	Homme	≥ 94
	Femme	≥ 80
Asiatiques du sud (chiffres basés sur des populations chinoises, malaises et indo-asiatiques)	Homme	≥ 90
	Femme	≥ 80
Chinois	Homme	≥ 90
	Femme	≥ 80
Japonais	Homme	≥ 90
	Femme	≥ 80
Ethnie sud et centre-américaine	Utiliser les valeurs des populations d'origine sud-asiatique dans l'attente de données plus spécifiques	
Africains de la zone subsaharienne	Utiliser les valeurs des populations d'origine européenne dans l'attente de données plus spécifiques	
Arabes et méditerranée orientale	Utiliser les valeurs des populations d'origine européenne dans l'attente de données plus spécifiques	

L'obésité centrale est plus facilement mesurée par le tour de taille en utilisant les recommandations du tableau ci-dessus qui sont spécifiques des groupes ethniques (pas des pays de résidence) et du sexe.

**Annexe 2:** Courbes des valeurs seuils des paramètres du syndrome métabolique chez les garçons selon la définition de Jollife [17]



**Annexe 3:** Courbes des valeurs seuils des paramètres du syndrome métabolique chez les filles selon la définition de Jollife [17]



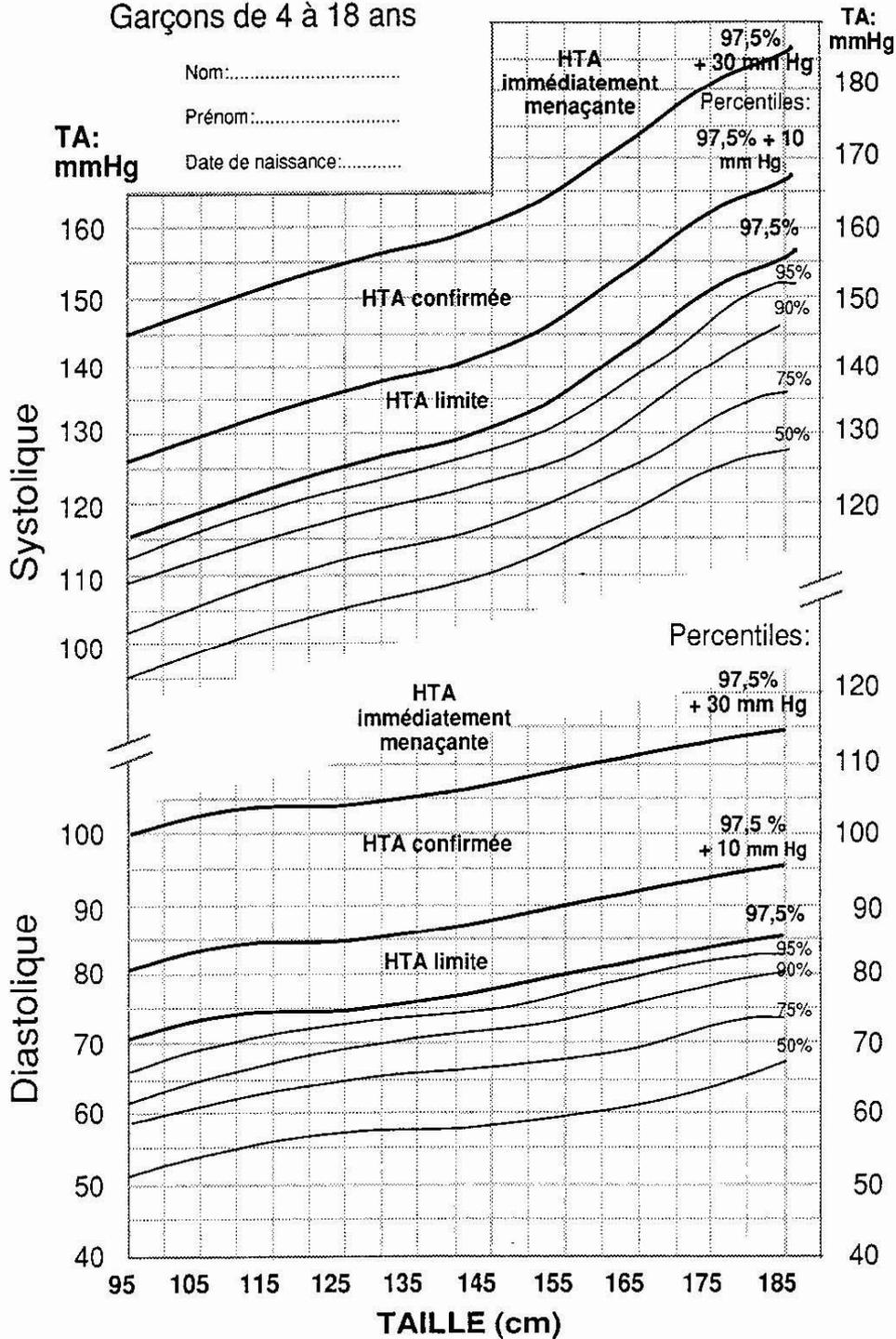
PS: la valeur seuil de la glycémie à jeun est constante (1 g/l) pour les annexes 2 et 3



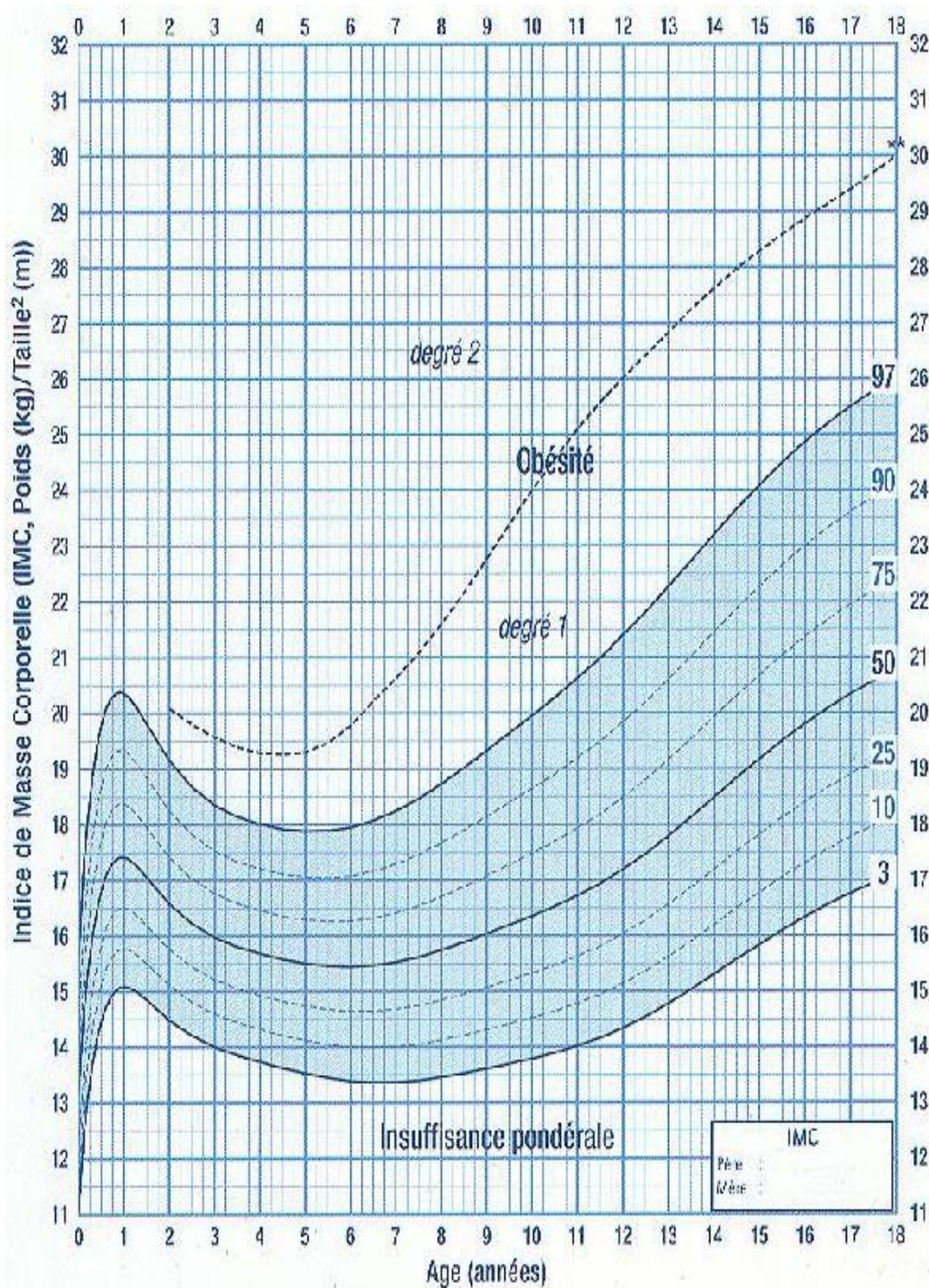
**Annexe 5:** Courbes repères françaises (d'André J.P, Deschamps S, Gueguen R) de l'HTA, en fonction de la taille, chez l'enfant et l'adolescent de sexe masculin

**Tension artérielle en fonction de la taille:**

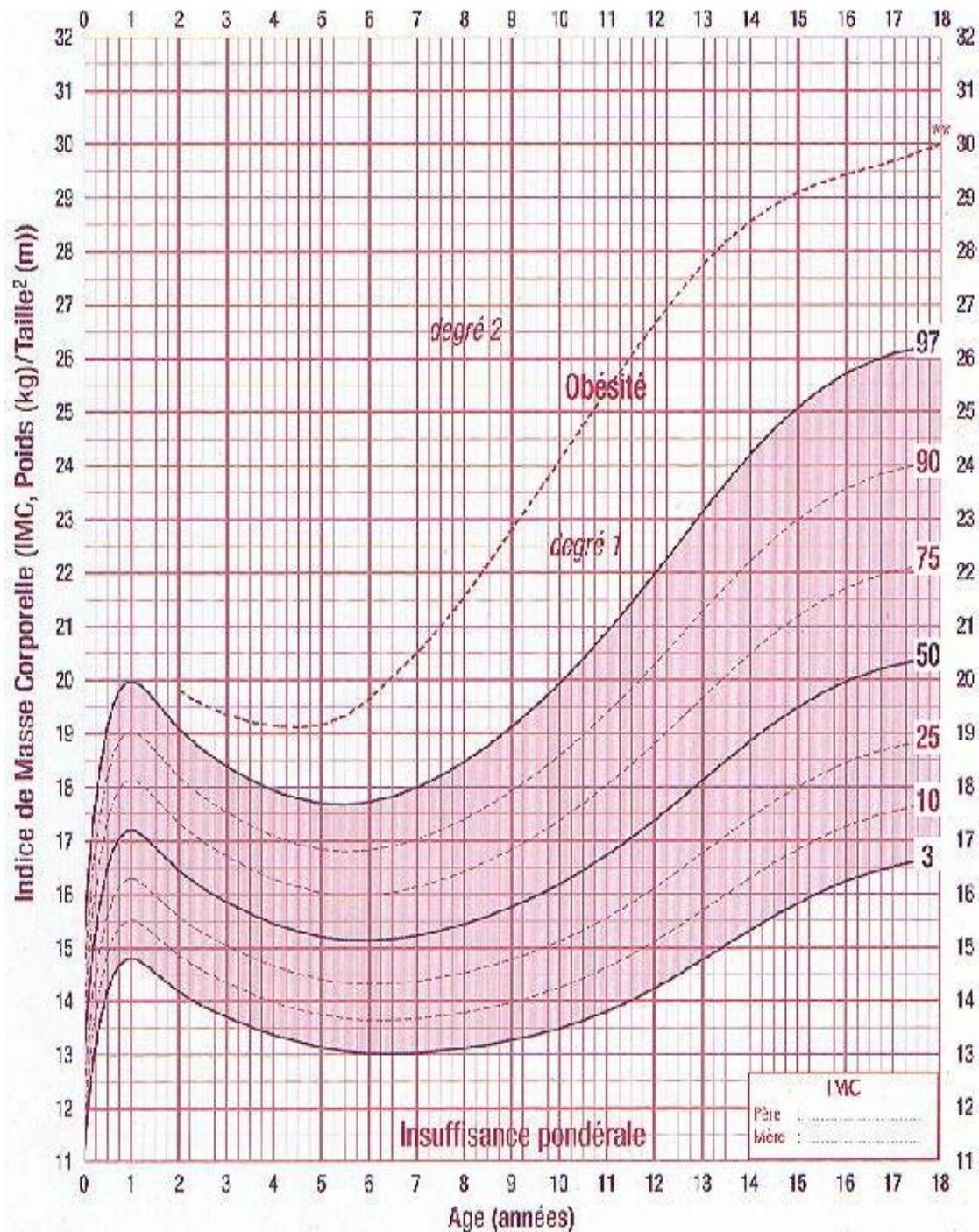
Garçons de 4 à 18 ans



**Annexe 6:** Courbe de corpulence française des garçons âgés entre 0 et 18 ans (établies par le programme national français de nutrition et santé)



**Annexe 7:** Courbe de corpulence française des filles âgées entre 0 et 18 ans (établies par le programme national français de nutrition et santé)



**Annexe 8:** Les valeurs de tours de taille mesurés en cm, des 10<sup>ème</sup>, 25<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles, selon l'âge et le sexe, des enfants et adolescents américains d'origine européenne [219]

**Table 1. Estimated value for percentile regression for European-American children and adolescents, according to sex**

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>
Intercept	39.3	43.2	42.9	43.3	43.8	39.9	41.8	43.6	45.0	46.8
Slope	1.8	1.9	2.1	2.6	3.4	1.6	1.7	1.9	2.3	2.9
Age (y)										
2	42.9	46.9	47.1	48.6	50.6	43.1	45.1	47.4	49.6	52.5
3	44.7	48.8	49.2	51.2	54.0	44.7	46.8	49.3	51.9	55.4
4	46.5	50.6	51.3	53.8	57.4	46.3	48.5	51.2	54.2	58.2
5	48.3	52.5	53.3	56.5	60.8	47.9	50.2	53.1	56.5	61.1
6	50.1	54.3	55.4	59.1	64.2	49.5	51.8	55.0	58.8	64.0
7	51.9	56.2	57.5	61.7	67.6	51.1	53.5	56.9	61.1	66.8
8	53.7	58.1	59.6	64.3	71.0	52.7	55.2	58.8	63.4	69.7
9	55.5	59.9	61.7	67.0	74.3	54.3	56.9	60.7	65.7	72.6
10	57.3	61.8	63.7	69.6	77.7	55.9	58.6	62.5	68.0	75.5
11	59.1	63.6	65.8	72.2	81.1	57.5	60.2	64.4	70.3	78.3
12	60.9	65.5	67.9	74.9	84.5	59.1	61.9	66.3	72.6	81.2
13	62.7	67.4	70.0	77.5	87.9	60.7	63.6	68.2	74.9	84.1
14	64.5	69.2	72.1	80.1	91.3	62.3	65.3	70.1	77.2	86.9
15	66.3	71.1	74.1	82.8	94.7	63.9	67.0	72.0	79.5	89.8
16	68.1	72.9	76.2	85.4	98.1	65.5	68.6	73.9	81.8	92.7
17	69.9	74.8	78.3	88.0	101.5	67.1	70.3	75.8	84.1	95.5
18	71.7	76.7	80.4	90.6	104.9	68.7	72.0	77.7	86.4	98.4

# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

## بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

المتلازمة الإستقلابية عند الطفل  
والمراهق المصاب بالسمنة:  
تجربة وحدة P 2A بمستشفى الأطفال بالرباط

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد : أمين بنعمر

المزاداد في: 30 يوليوز 1983 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المتلازمة الإستقلابية – مقاومة الأنسولين – طفل – مراهق –  
عدم التوازن في معدل الدهون في الدم – ارتفاع ضغط الدم – سمنة – السكري.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيبة  
أستاذ في طب الأطفال

السيد: أحمد كوزي

مشرف

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أسماء العلوي المدغري

أستاذة في طب الأطفال

السيد: حسن أيت أو عمر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

}