

# A la recherche de la potion magique

Walter Burniat\*

## Résumé

Le traitement médicamenteux de l'obésité est pratiqué depuis plusieurs années chez les adultes, avec un succès mitigé. Les molécules actuellement disponibles ont pour cible des organes périphériques – essentiellement le tube digestif – ou le système nerveux central. Dans le premier cas on réalise une diminution de l'apport énergétique via la moindre absorption de certains nutriments – les lipides pour l'orlistat – dans le second, un effet central anorexigène – c'est la sibutramine. Ces médicaments aident à réduire l'excès de masse grasse et à mieux contrôler la co-morbidité qui l'accompagne. La découverte récente du système des endocannabinoïdes et de ses récepteurs a permis le développement d'une nouvelle thérapeutique «multisystème»: il s'agit du rimonabant. Notre meilleure connaissance des complications de l'obésité, notamment en amont et en aval de l'insulinorésistance, élargit le champ thérapeutique des anti-diabétiques oraux comme la metformine. L'expérience de ces diverses drogues chez l'enfant et l'adolescent obèse est encore limitée. Le présent article fait le point de la situation.

Keywords: obesity – children – adolescents – drug therapy – orlistat – sibutramin – rimonabant – metformin

## Introduction

A la recherche de la potion magique: la saga de la thérapie médicamenteuse de l'obésité prend date en 1893. A l'époque, l'hormone thyroïdienne était proposée dans la mesure où les obèses étaient supposés présenter une réduction de leur métabolisme de base. Depuis lors, du dinitrophénol aux dérivés amphétaminiques, de nombreuses molécules ont été essayées et successivement retirées du marché, plus souvent en raison de leurs effets secondaires – parfois délétères, comme ce fut le cas récemment, sur le plan cardiaque, pour la fenfluramine et la dexfenfluramine – que de leur très relative efficacité (1). Chez les adolescents\*\*, nous disposons d'informations pour l'orlistat, la sibutramine et la metformine, laquelle n'est pas directement un médicament destiné à perdre du poids. Il y a peu de données concernant l'enfant. Il nous paraît opportun d'évoquer aussi le «dernier né», le rimonabant, même s'il n'a pas été à ce jour l'objet de publication pédiatrique (Tableau 1).

## L'orlistat

Il inhibe significativement et de manière irréversible l'action des lipases digestives d'origine gastrique et pancréatique, diminuant dès lors l'hydrolyse des triglycérides (TG) alimentaires. Bilan: **une réduction de 30% de leur absorption intestinale**. Bien entendu, le solde demeure dans le bol fécal, y compris les vitamines liposolubles (en quelle proportion?).

En combinaison avec sa prescription, une alimentation pauvre en graisses est conseillée. Chez l'adulte obèse, diverses études ont bien montré une réduction significative de l'excès pondéral au long terme avec une administration quotidienne de 3x 120mg (2). Mais aussi une diminution de facteurs de risque associés: le développement d'une résistance à l'insuline – étude de quatre années (3) – et d'autres facteurs cardiovasculaires, notamment dans le diabète de type 2 (4). Enfin, Miles et al ont montré en 2002 que l'orlistat était un traitement d'appoint utile pour la perte de poids, le contrôle glycémique, les taux de lipides sanguins et la pression artérielle, chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par metformine (5).

Qu'en est-il chez les jeunes obèses? Une première étude limitée a été publiée en 2003 (6). Elle concernait 11 enfants pré-pubères suédois âgés de 8,3 à 12,3 ans présentant tous une obésité sévère, soit un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 4 déviations standards au-dessus de la normale pour l'âge. Il n'y avait pas de groupe contrôle. Pendant 12 semaines, les patients ont reçu 3x 120mg d'orlistat par jour et ont bénéficié de recommandations diététiques générales. Les enfants ont perdu un poids moyen de 4kg (-12,7 à +2,5kg). Les effets secondaires digestifs ont été peu nombreux et généralement associés à

\* Consultation de l'Obésité, Service de Pédiatrie, HUDERF, ULB, Bruxelles

**Tableau 1: Les médicaments de l'obésité.**

| Nom générique      | Effet  | Nom commercial   | Firme  | Conditionnement et prix (x)  |
|--------------------|--|--|--|--|
| <b>Orlistat</b>    | Diminution de l'absorption intestinale des lipides alimentaires              | Xenical  | Roche  | 8x 120mg = €76,85  |
| <b>Sibutramine</b> | Effet central anorexigène  | Reductil   | Abbott   | 28x 10mg = €43,06<br>28x 15mg = €43,06   |
| <b>Rimonabant</b>  | Inhibition des récepteurs CB1 endocannabinoïdes ( <b>Figure 3</b> )          | Acomplia   | Sanofi-Aventis                                       | Non disponible sur le marché belge avant 04/07 (adultes)*                                  |
| <b>Metformine</b>  | Réduction néoglucogénèse hépatique et facilitation de l'action de l'insuline | Glucophage<br>Merck metformine<br>Metformax<br>Metformine Bexal<br>Metformine Teva | Merck<br>Merck<br>Menarini<br>Bexal (Sandoz)<br>Teva | Prix variable de €3,48 à €7,01 selon le dosage (500, 850 et 1.000mg) et le conditionnement |

(X) Répertoire des médicaments 2006. Centre belge de l'information thérapeutique.

CBIP www.cbip.be

\* L'utilisation du rimonabant ne sera pas recommandée, lors de son introduction sur notre marché, chez les enfants, ni prescriptible avant 18 ans

une consommation – non recommandée – d'aliments riches en graisses. En 2005, Chanoine et al ont publié les résultats d'un travail multicentrique soutenu par Hoffmann-La Roche (7). 539 adolescents obèses (IMC  $\geq 2$  unités au-dessus du P95), âgés de 12 à 16 ans ont été investigués dans 32 centres médicaux aux Etats-Unis et au Canada. Pendant un an, 357 patients ont reçu 3x 120mg d'orlistat, les 182 autres, un placebo. Tous ont bénéficié d'une diète modérément hypocalorique, d'un même programme d'exercice physique et d'une thérapie comportementale. La **figure 1** illustre l'évolution de l'IMC dans les deux groupes. Il y existe une différence significative en faveur du groupe «orlistat». On constate un regain en fin d'étude, moindre cependant dans ce groupe que chez les sujets de contrôle. Quelle fut aussi, au sein de chaque groupe, la compliance aux conseils diététiques et d'activité physique? C'est une des questions que pose Joffe dans l'éditorial qui commente l'article de Chanoine et al (8). Mais aussi: 12 mois de suivi thérapeutique pour une maladie chronique reconnue comme telle par l'OMS, n'est-ce pas un peu court? Quels bénéfices et quels effets secondaires éventuels à plus long terme? Dès lors, quelle durée de traitement prescrire, pour qui, avec quels moyens complémentaires – et ceux-ci, qui sont décrits dans l'étude, s'ils sont bien

appliqués, ne suffisent-ils pas? Quels sont les effets secondaires? Comme chez les adultes, Chanoine et al rapportent des effets gastro-intestinaux nettement plus fréquents dans le groupe «orlistat» (**Tableau 2**). Ils sont provoqués par le surplus des graisses éliminées dans le bol fécal (chez plus de 50% des patients, contre 8% dans le groupe placebo). En ce qui concerne les vitamines liposolubles, leur taux sanguin n'était pas significativement différent en début et fin de traitement dans les deux groupes mais tous les patients avaient bénéficié de suppléments vitaminés pendant l'année de l'étude. Dans le groupe des adolescents obèses qui nous consultent à l'HUDERF, nous savons que les apports en vitamine D sont généralement insuffisants dans l'alimentation quotidienne (9), que les apports en calcium ne sont pas rencontrés, qu'une

consommation en «cola» est souvent importante – riche en acide phosphorique, cette «boisson» favorise la déminéralisation osseuse.

L'orlistat est prescriptible légalement dès l'âge de 12 ans. S'il est administré, selon les recommandations de la firme pharmaceutique elle-même, il implique une guidance nutritionnelle idoine. Nous complétons: il faut prescrire aussi un apport vitaminé – essentiellement de la D – et surveiller les paramètres biologiques concernés. Les fréquents effets secondaires digestifs doivent être annoncés et gérés: logiquement, ils sont moins importants si l'alimentation est moins riche en graisses.

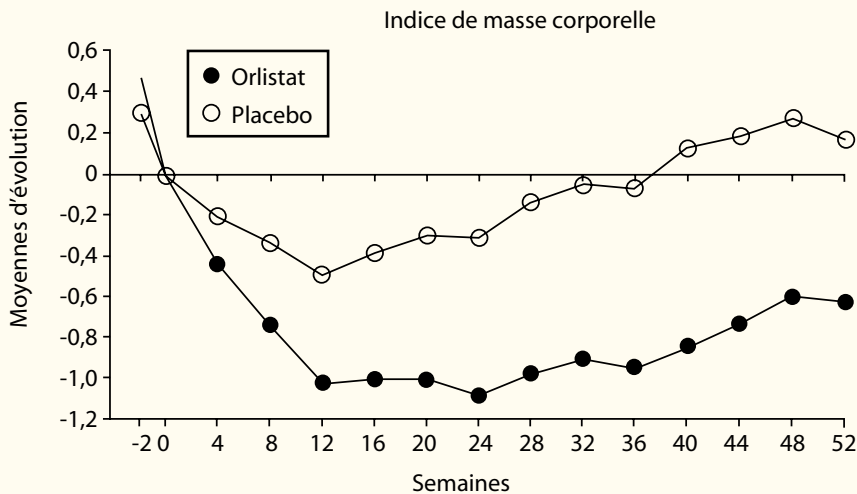
## La sibutramine

Il s'agit d'un anorexigène agissant au niveau hypothalamique et qui inhibe la

**Tableau 2: Effets secondaires gastro-intestinaux de l'orlistat (7).**

| Effet secondaire       | Patients sous placebo | Patients sous orlistat |
|------------------------|-----------------------|------------------------|
|                        | n = 181<br>% du total | n = 362<br>% du total  |
| Selles huileuses       | 8,3                   | 56,3                   |
| Souillures grasses     | 3,9                   | 29                     |
| Evacuation huileuse    | 1,7                   | 23,3                   |
| Douleurs abdominales   | 7,7                   | 21,9                   |
| Urgence fécale         | 11                    | 20,7                   |
| Flatulence avec pertes | 2,8                   | 19,9                   |
| Selles molles          | 10,5                  | 15,1                   |
| Nausées                | 12,7                  | 14,8                   |
| Défécation augmentée   | 8,8                   | 13,6                   |
| Flatulence             | 4,4                   | 9,1                    |
| Incontinence fécale    | 0,6                   | 8,8                    |

Figure 1: Evolution de l'IMC sous orlistat ou placebo (7).



recapture (*reuptake*) de la noradrénaline et de la sérotonine libérées dans la fente synaptique par le neurone émetteur. En association avec une diète hypocalorique, son effet montre chez l'adulte, après deux ans, une perte pondérale d'au moins 5% (plus de 50% des patients) à plus de 10% (21% des patients) (10). Ceci pour une dose unique de 10 à 15mg par jour. Son effet sympathicomimétique sur le pancréas diminue la sécrétion d'insuline. Elle a également un effet antagoniste direct sur l'insuline. Ceci réduit ses avantages en ce qui concerne l'équilibre de la glycémie. Daubresse et al (11) résument les critiques formulées à l'égard de ce médicament. Outre de nombreuses contreindications et interactions médicamenteuses, les effets secondaires sont une sécheresse de la bouche, de la constipation, de l'insomnie, des céphalées, de l'irritabilité, mais aussi des effets adrénergiques avec tachycardie et hypertension diastolique chez 20% des patients.

Deux études randomisées ont été menées chez des adolescents obèses. Celle de Berkowitz et al (12) concernait 82 adolescents âgés de 13 à 17 ans présentant un IMC de 32 à 44kg/m<sup>2</sup>. Tous bénéficiaient de la même thérapie comportementale à laquelle les parents étaient associés, avec un même prescrit diététique. Pendant

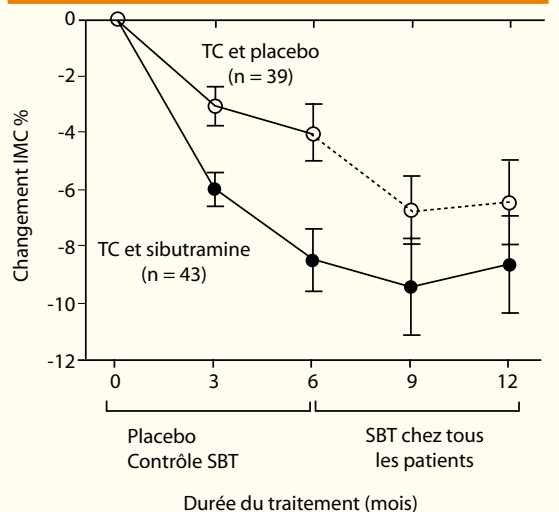
les 6 premiers mois, 39 ont reçu un placebo et 43, 10 puis 15mg de sibutramine. Ensuite, des mois 7 à 12, tous ont reçu de la sibutramine. Le **figure 2** montre l'évolution de l'IMC dans les deux groupes. Les différences sont significatives, davantage à 6 mois qu'à 12 – lorsque tous les patients ont été traités par sibutramine, mais avec un regain de l'IMC dans les deux groupes. En ce qui concerne les effets secondaires de la sibutramine, la dose a été réduite chez 23 patients et le traitement interrompu chez 10 autres en raison d'une élévation de la pression artérielle, d'une augmentation significative du rythme cardiaque et d'arythmie (extrasystoles ventriculaires). C'est sans doute une des raisons qui font conclure les auteurs eux-mêmes à une utilisation prudente, surveillée et expérimentale de la sibutramine chez les jeunes obèses. Paradoxalement, une autre étude conduite au Brésil par Godomatos et al (13) ne relève aucune complication de ce type. Soixante adolescents âgés de 14 à 17 ans étaient investigués (IMC entre 30 et 45kg/m<sup>2</sup>): près un mois de diète hypocalorique et d'exercice physique programmé, ils ont reçu soit un

placebo, soit 10mg de sibutramine par jour pendant six mois. Dans le groupe placebo, la réduction d'IMC était moindre (0,9 ± 0,9kg/m<sup>2</sup>) que dans le groupe sibutramine (3,6 ± 2,5kg/m<sup>2</sup>). Il n'y avait pas d'effet «regain» observé, mais l'étude était limitée à six mois. L'absence d'effet secondaire – pression artérielle, rythme cardiaque – n'est pas argumentée de manière convaincante: moindre dose que dans l'étude de Berkowitz? Mais la conclusion des auteurs est la même: d'autres investigations cliniques sont nécessaires avant d'affirmer l'efficacité et la sécurité de ce médicament chez les adolescents. Les deux études citées ont été financées par les laboratoires Knoll et Abbott.

## Le rimonabant

Il s'agit d'une molécule nouvelle qui bloque spécifiquement le récepteur cellulaire de type cannabinoïde CB1. Ce récepteur est stimulant par des agonistes dérivés de phospholipides appelés «endocannabinoïdes». Le cannabis est le premier agoniste découvert: sa consommation favorise la prise de poids! On trouve de tels récepteurs CB1 au niveau du système nerveux central – l'hypothalamus notamment – du système nerveux autonome, du foie, des muscles, du tractus

Figure 2: Evolution de l'IMC: thérapie comportementale (TC) plus placebo ou sibutramine (12).



gastro-intestinal et... du tissu adipeux. L'agoniste est sécrété par l'extrémité *post-synaptique* vers le récepteur *présynaptique* afin d'inhiber la sécrétion du neurotransmetteur de manière fugace et modulable – une sorte de «patch» régulateur à la transmission neuronale. L'ensemble récepteur/agoniste, très dispersé dans l'organisme, joue clairement un rôle dans la régulation de la prise alimentaire et des mécanismes de satiété – au niveau hypothalamique. Mais aussi, au niveau des adipocytes, leur activité stimule la lipogenèse et inhibe la production d'adiponectine – une hormone qui a des propriétés anti-diabétiques (effet «insulinosensibilisant»), anti-athérosclérose et anti-athérome, via notamment l'inhibition de la sécrétion de cytokines inflammatoires et des molécules d'adhésion (14, 15).

Plusieurs études récentes, dont celle de Luc Van Gaal et al (16), ont montré que le rimonabant, en bloquant le récepteur CB1, induisait chez les obèses une réduction de poids significative et une nette amélioration des facteurs de risque associés: diabète et maladies cardiovasculaires. Ceci, indépendamment de la réduction de la masse grasse. La **figure 3** résume l'hypothèse d'action du rimonabant au niveau de différents tissus et organes. Les paramètres biologiques améliorés de manière significative après un an étaient les suivants: HDL-C, TGL, taux d'insuline à jeun, pour une dose de 20mg par jour vs placebo – une dose de 5mg montrant un effet nettement moins évident. Parmi les effets secondaires documentés, les plus fréquents dans le groupe rimonabant étaient passagèrement des troubles gastro-intestinaux. Ceux qui ont motivé l'abandon étaient surtout d'ordre neuro-psychiatrique: dépression, anxiété, céphalées. L'efficacité du rimonabant a également été investiguée chez 1.047 adultes en excès pondéral ou obèses

atteints de diabète de type 2 par André Scheen et al (17) Tous les patients étaient déjà traités par metformine ou sulphonylurée sans être correctement équilibrés. L'addition de rimonabant – essentielle-ment 20mg par jour pendant un an – a non seulement réduit significativement le poids, la circonférence abdominale – donc la graisse intra-abdominale – mais aussi le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C), le taux de triglycérides, la pression artérielle, tandis que le taux d'HDL-C augmentait. Comparativement, les effets positifs documentés sont plus importants que dans des études antérieures comparables impliquant l'orlistat et la sibutramine. Cependant, le rimonabant que l'on annonce sur le marché pharmaceutique belge pour avril 2007 (du moins pour les adultes) n'a fait l'objet d'aucune étude publiée à ce jour chez des enfants et des adolescents. Toutes les études citées ont été financées par Sanofi-Aventis. (N.D.L.R.: Ce texte a été rédigé avant que le rimonabant ne reçoive l'avis négatif de la FDA.)

## La metformine

Le méthylebiguanide est l'hypoglycémiant oral utilisé le plus fréquemment en pédiatrie pour le traitement du diabète type 2. Est-il par ailleurs un médicament «amaigrissant»? Kay et al (18) ont étudié 24 adolescents obèses (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>), présentant tous une résistance à l'insuline prouvée par épreuve d'hyperglycémie per os, mais aucun d'entre eux une intolérance glucidique ou un diabète. 12 patients ont reçu 2x 850mg de metformine pendant huit semaines, les 12 contrôles ont reçu un placebo. Une alimentation limitée à 1.500kcal (pour les filles) et 1.800kcal (pour les garçons) était prescrite dans les deux groupes. A l'issue de l'étude, les patients du groupe metformine avaient perdu significativement plus de poids que les autres (-6,1 ± 0,8kg vs -3,2 ± 2,0kg), mais aussi les paramètres de leur insulino-résis-

tance étaient davantage améliorés. L'effet amaigrissant peut être expliqué, notamment, par le fait que l'hyperinsulinisme joue un rôle «positif» dans la balance énergétique par son effet lipogène. Il court-circuite aussi les tentatives de réduction calorique en rentabilisant les apports. La metformine réduit l'insulino-résistance via une diminution de la production de glucose au niveau du foie et une augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire.

Comme le rappelaient Thierry Mouraux et Harry Dorchy (19) «aux USA, l'incidence de diabète de type 2 dépasse celle du diabète de type 1», en liaison évidente avec l'accroissement de l'épidémie de l'obésité, chez les jeunes comme chez les adultes. La nature de ce lien réside dans l'installation précoce d'une résistance à l'insuline chez les obèses avec d'évidentes variations de risque qui sont familiales et ethniques. Faut-il attendre l'installation d'une intolérance glucidique voire d'un diabète type 2 pour traiter ces patients avec la metformine?

Sinha et al (20) ont étudié l'épreuve d'hyperglycémie per os de 55 enfants (4 à 10 ans) et 112 adolescents (11 à 18 ans), tous obèses (IMC supérieur au P95 pour l'âge et le sexe). Les auteurs ont découvert une intolérance glucidique chez 25% des enfants et chez 21% des adolescents. Un diabète silencieux a été mis en évidence chez 4 de ces derniers. Tous les patients présentant une intolérance glucidique avaient aussi une riposte insulinaire significativement plus importante que les sujets normaux. Par contre, chez les 4 adolescents diabétiques, elle était normale ou subnormale, témoignant de l'épuisement progressif des cellules bêta du pancréas. Incidence ethnique? 51% des intolérants au glucose étaient caucasiens non-hispaniques, 30% noirs non-hispaniques et 19% hispaniques. Parmi les diabétiques, deux étaient noirs et deux hispaniques.

En complément d'une étude déjà publiée (21), nous avons étudié une population beaucoup plus dispersée sur le plan de l'origine ethnique de 268 enfants et adolescents obèses (âge moyen de  $10 \pm 3$  ans, IMC/IMCP50 moyen de  $162 \pm 14\%$ ). 73 d'entre eux – soit 27% – présentaient un taux d'insuline à jeun trop élevé. Chez 61 de ces patients une épreuve

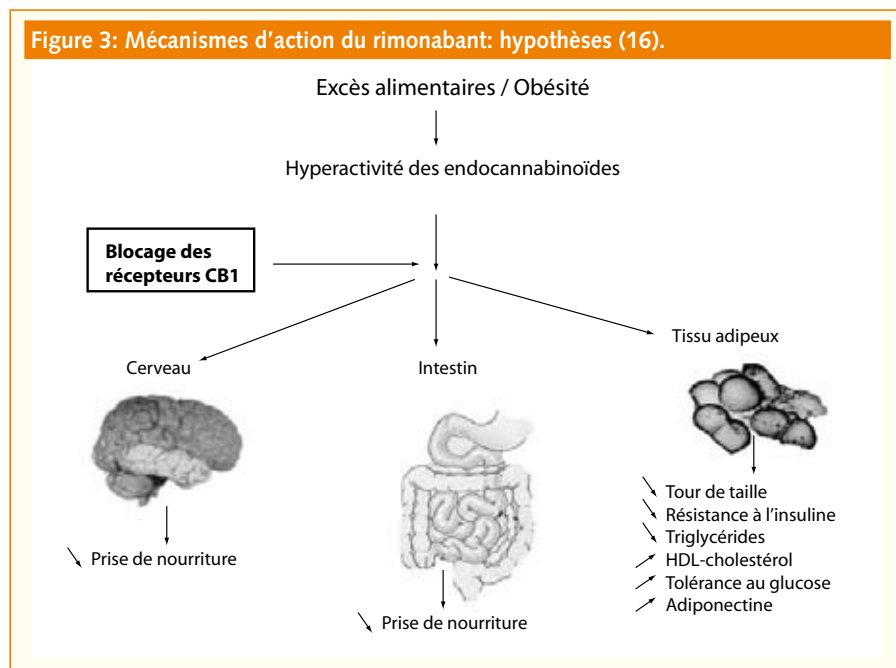
Chez les patients intolérants au glucose, comme chez ceux qui présentaient une riposte insulinaire excessive, nous avons prescrit de la metformine (dose variant de une fois 500mg à trois fois 850mg par jour). L'évaluation de cette thérapeutique est en cours. Elle est rendue difficile par l'estimation correcte de la compliance des patients. Il est aussi malaisé de dis-

quatre ans plus tard, l'incidence cumulée de diabète la plus faible: 4,8 cas par 100 sujets/an contre 7,8 (groupe metformine) et 11 (groupe placebo). Mais qu'en eut-il été si la méthode 2 – un accompagnement complémentaire plus contrôlé – avait été couplée à une administration de metformine?

La metformine, toujours dans le cadre de son efficacité contre la résistance à l'insuline, peut être aussi bénéfique chez les adolescentes obèses souffrant d'ovaires polykystiques associés à des troubles menstruels et à un hyperandrogénisme (23). Cette situation s'inscrit dans une pathologie plus globale, également de plus en plus fréquente chez les adultes et les jeunes obèses: le syndrome métabolique (15).

### Conclusion: mais quelle est la potion magique?

Il n'y en pas. Pathologie multifactorielle l'obésité n'est pas «une et indivisible». Elle a des origines génétiques, métaboliques – variables comme ses complications. Elle a des causes nutritionnelles – variables selon l'évolution ces dernières décades des modes alimentaires dans les différentes populations investiguées. Mais sont aussi «coupables», et «lourdement», la sédentarité, le manque d'activité physique, des conditions socioculturelles, économiques défavorables... Certes, de nombreux mécanismes biologiques ont été récemment identifiés qui participent à la genèse, au développement, au maintien de l'excès de poids dès l'enfance. Mais aucun médicament ne les traite spécifiquement, sauf la Leptine, en cas rarissime de déficit congénital. Les complications: la résistance à l'insuline, le développement d'un diabète de type 2, le syndrome métabolique nécessitent un dépistage précoce, dès l'enfance. La prescription de la metformine peut être envisagée en cas de résistance à l'insuline. Elle doit l'être, à



d'hyperglycémie per os a été réalisée. Nous n'avons trouvé aucun diabétique et seulement quatre patients en intolérance glucidique – soit 1,5% de la population totale et 6,5% de ceux qui ont été investigués par l'épreuve d'hyperglycémie. Il s'agissait de deux filles de 13 ans, l'une d'origine turque, l'autre marocaine, d'une fille de 11 ans d'origine polonaise et d'un garçon de 8 ans d'origine belge – les deux derniers caucasiens. Mais nous avons aussi découvert 23 sujets présentant une riposte insulinaire nettement exagérée lors de l'épreuve de surcharge (38%). En ce qui concerne le diabète de type 2 et l'intolérance glucidique, nos données sont en contraste avec celles de Sinha et al. La différence peut-elle être expliquée par une cause alimentaire, ethnique, génétique, environnementale, ou autre?

tinguer l'effet propre de la metformine sur l'amélioration de la résistance à l'insuline de celle de la diminution de l'excès de masse grasse lorsque celle-ci est réalisée avec succès. En 2002, le *Diabetes Prevention Program Research Group* (22) a comparé, au sein d'une population de 3.234 adultes obèses non diabétiques mais présentant une intolérance glucidique, le pronostic d'évolution vers le diabète de type 2 en fonction de trois modes d'intervention thérapeutique: 1) placebo et conseils diététiques généraux; 2) modifications contrôlées du style de vie (activité physique 150 minutes par semaine, régime hypocalorique, accompagnement comportemental); 3) metformine 2x 850mg/jour et conseils généraux (cf. 1). C'est dans le groupe 2 que l'on a trouvé,

notre avis, en collaboration avec des centres hospitaliers spécialisés afin d'en évaluer l'efficacité de manière prospective. Des études complémentaires sont nécessaires chez l'enfant et l'adolescent pour prouver l'efficacité et la bonne tolérance des médicaments actuellement disponibles, y compris dans leur éventuelle association. Aucune investigation à cinq ans ou plus n'est actuellement publiée pour ceux-ci, même chez l'adulte. Il faut aussi que l'écheveau métabolique, génétique, soit mieux documenté. La recherche fondamentale et l'industrie pharmaceutique pourront ainsi étudier de nouvelles possibilités thérapeutiques. Les facteurs de risque annexes identifiés, qui accélèrent chez les uns plus que chez d'autres la prise de poids excessive, doivent être mieux gérés sur le plan épidémiologique et clinique. Comme pour d'autres problèmes majeurs de santé publique, la prévention est «la maîtresse recommandation»: une alimentation équilibrée, le banissement de la sédentarité «TV and Co» dès le plus jeune âge, ainsi que la promotion, dès le plus jeune âge aussi, du jeu, du sport, du partage actif du

quotidien. La potion magique, c'est avant tout – mais quel programme! – le mieux vivre familial et affectif.

#### Références

- Denes Molnar and Ewa Malecka-Tendera. Drug therapy in edif: Walter Burniat, Tim Cole, Inge Lisau, Elisabeth Poskitt: Child and Adolescent Obesity Causes and Consequences, Prevention and Management, The Cambridge University Press, Cambridge 2002, pp 345-54.
- Davidson MH, Hauptman J, Digirolomo M, et al. Weight Control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA 1999;281:235-42.
- Torgeson JS, Hauptman J, Boldrin MN and Sjöström L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. Diabetes Care 2004;27(1):155-61.
- Kelley DE, Kuller LH, Mc Kolanis TM, Harper P, Mancino J and Kalhan S. Effects of Moderate Weight Loss and Orlistat on Insulin Resistance, Regional Adiposity, and Fatty Acids in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004;27(1):33-40.
- Miles JM, Letter L, Hollander P, et al. Effect of Orlistat in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin. Diabetes Care 2002;25(7):1123-28.
- Norgren S, Danielsson P, Jurold R, Löftborn M, Marcus C. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. Acta Paediatr 2003;92: 666-70.
- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M and Hauptman J. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents. JAMA 2005;293(23):2873-83.
- Joffe A. Pharmacotherapy for Adolescent Obesity. A Weighty Issue. JAMA 2005;293 (23):2932-34.
- Burniat W, Debrouwer A and Mozin MJ. 25-Hydroxyvitamin D deficiency in obese children and adolescents. Int J of Obesity 2006;30(S2):76/PSII-1.
- James WPT, Astrup A, Finer N, et al. Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss STORM Study Group. Lancet 2000;356:2119-25.
- Daubresse JC, Cadière GB et Sternon J. L'obésité chez l'adulte: mise au point et prise en charge. Rev Med Brux 2005;26:33-42.
- Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM and Cronquist JL. Behavioral Therapy and Sibutramine for the Treatment of Adolescent Obesity. JAMA 2003;289(14):1805 -12.
- Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of Obese Adolescents with Sibutramine: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90 (3):1460-65.
- Després JP, Golay A and Sjöström L. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. N Engl J Med 2005;353 (20):2121-34.
- Mouraux T. Le tissu adipeux: un bout de gras se découvre intelligent. Pourcentage 2007
- Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O and Rössner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005;365:1389-97.
- Scheen A, Finer N, Hollander P, Jensen MD and Van Gaal L. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. Lancet 2006;368:1660-72.
- Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P and Holshouser S. Beneficial Effects of Metformin in Normoglycemic Obese Adolescents. Metabolism 2001;50(12):1457- 61.
- Mouraux T et Dorchy H. Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents obèses: quand et comment le rechercher? Archives de pédiatrie 2005;12:1779-84.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002;346(11):802-10.
- Burniat W, De Brouwer A and Mozin MJ. Tracking pre-diabetes in young obese: is fasting insulinaemia a first valid test? Int J Obesity 2006;30 (S2):75.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- Bridger T, MacDonald S, Baltzer F and Rodd C. Randomized Placebo-Controlled Trial of Metformin for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. Arch Pediatr Adolesc 2006;160:241-46.

\*\* Enregistrement legal de la Food and Drug Administration (USA) et de l'European Medicines Agency (UE) à partir de 12 ans