

Syndrome métabolique

Pr FZ Mekideche

Faculté de médecine UFAS Sétif-1

Service de médecine interne CHU Sétif

Objectifs pédagogiques

- Savoir définir le syndrome métabolique (SM)
- Connaître les bases physiopathologiques du SM
- Connaître ses principales complications
- Décrire les principes de sa prise en charge

Introduction

- Le **syndrome métabolique** (SM) ou **dysmétabolique**, aussi appelé **syndrome X**, désigne la présence **d'anomalies glucido-lipidiques** associées à l'**insulinorésistance**, à l'**hypertension artérielle** et à l'**obésité abdominale**.
- Il est intimement lié à l'obésité, en particulier au dépôt graisseux abdominal (TT).
- Ce syndrome prédispose au risque de survenue d'un diabète de type 2 et au développement de maladies cardiovasculaires.
- Il est donc important de dépister et de traiter les personnes avec un SM.
- Problème majeur de santé publique

Définition

- Plusieurs définitions ont été proposées:
 - Première définition officielle a été donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (1999)
 - Définition de l'Adult Treatment Program III (ATP III) du National Cholesterol Education Program (NCEP): +++
 - Définition de l'International Diabetes Federation (IDF)

Tableau 1 : Comparaison des critères retenus dans les deux définitions les plus récentes du SM selon le National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III 2001) et l'International Diabetes Federation (IDF 2005).

Critère	NCEP-ATP III 2001	IDF 2005
Tour de taille	>88 (F) ou 102 cm (H)	>80 (F) ou 94 cm (H) (*)
Pression artérielle	≥ 130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	≥ 110 mg/dl (**)	≥ 100 mg/dl
Triglycérides	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Cholestérol HDL	<50 (F) ou 40 (H) mg/dl	<50 (F) ou 40 (H) mg/dl

(*) présence obligatoire dans la définition de l'IDF, mais seuil variable selon l'ethnie (valeurs du tableau valables pour les sujets européens)

(**) valeur seuil abaissée à 100 mg/dl dans la version remaniée retenue en 2005 (11)

H : Homme F : Femme

Tableau 1 : Comparaison des critères retenus dans les deux définitions les plus récentes du SM selon le National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III 2001) et l'International Diabetes Federation (IDF 2005).

Critère	NCEP-ATP III 2001	IDF 2005
Tour de taille	Un individu est porteur de SM s'il présente au moins trois des cinq facteurs de risque suivants	Un individu est porteur de SM s'il présente un TT pathologique (obligatoire) + au moins deux autres facteurs
Pression artérielle		
Glycémie à jeun		
Triglycérides		
Cholestérol HDL		
(*) présence obligatoire dans la définition de l'IDF, mais seuil variable selon l'ethnie (sujets européens) (**) valeur seuil abaissée à 100 mg/dl dans la version remaniée retenue en 2005 (11) H : Homme F : Femme		

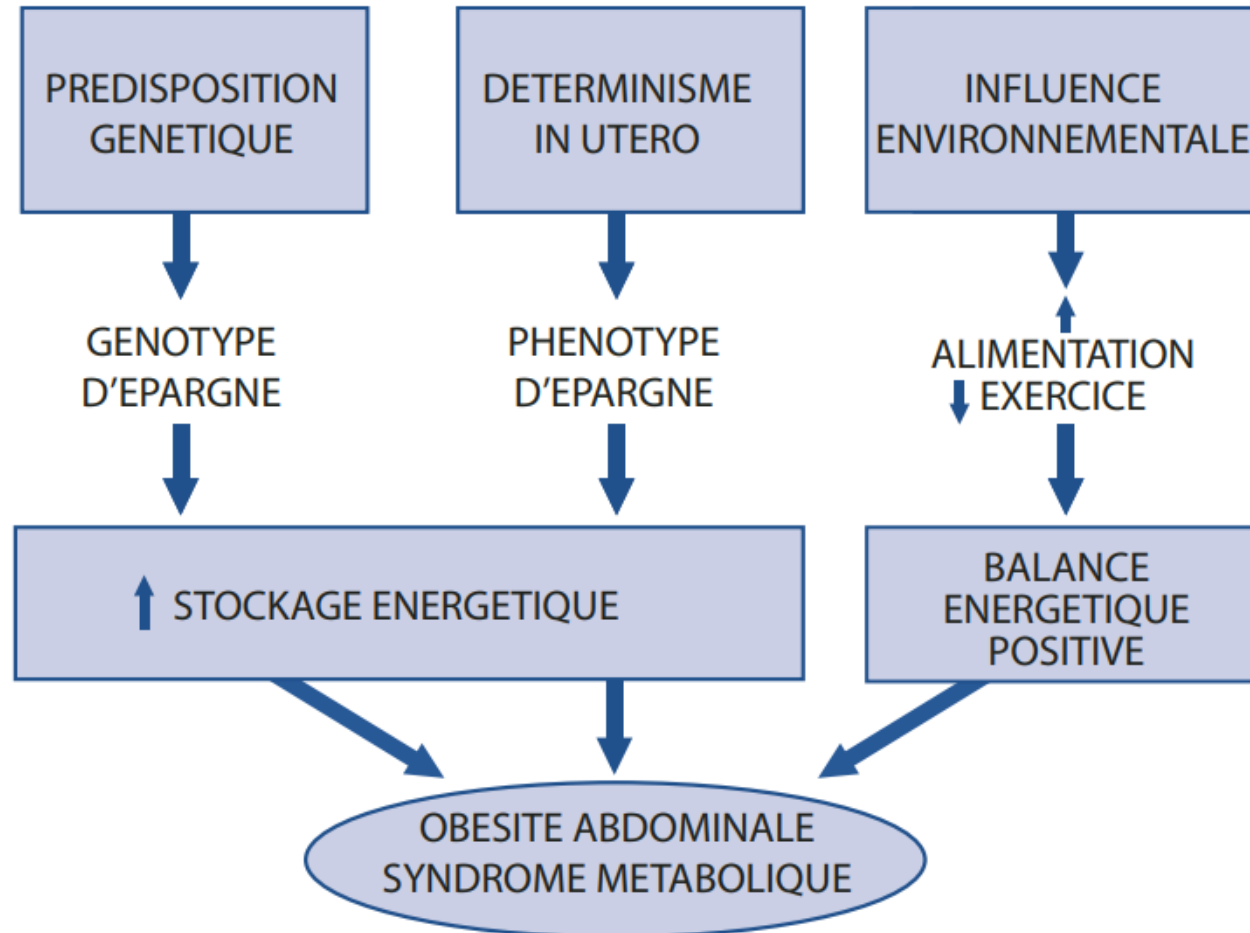
Épidémiologie

- La prévalence du SM dépend de l'âge, de l'origine ethnique de la population d'étude et surtout du critère de diagnostic retenu.
- Aux États-Unis: 20 % à 25 % de la population adulte est atteinte d'un SM.
- Chez les plus de 60 ans, 40 % en serait atteint.
 - La plupart de ces personnes ignorent leur état.
- Le SM est plus fréquent chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans.
- En occident: le SM touche des personnes de plus en plus jeunes.
 - au Québec: sur 2 244 écoliers de 9 ans, 13 ans et 16 ans 11,5 % souffrent du SM.

Étiopathologie

- Les causes du SM sont **multifactorielles**.
 - **Prédisposition génétique: gènes d'épargne**
 - Les périodes de famine ont conduit à la sélection naturelle de ces gènes
 - bénéfiques en cas de carence énergétique,
 - rôle délétère en cas d'abondance, facilitant le stockage énergétique et prédisposant à l'obésité
 - **Déterminisme in utero: phénotype d'épargne**
 - un petit poids de naissance expose à un sur risque de SM, d'HTA et de DT2.
 - petit poids de naissance, reflet d'un retard de croissance in utero et d'un sous-développement placentaire => adaptation métabolique in utero persistant jusqu'à l'âge adulte => facilitation du stockage énergétique
 - **Influence environnementale**
 - sédentarité qui aggrave l'insulinorésistance dans le muscle squelettique.
 - alimentation riche en calories et en graisses saturées
 - Stress et tabagisme aggravent également l'insulinorésistance

Contribution potentielle des facteurs étiopathogéniques du SM



Physiopathologie

- **L'adiposité viscérale**, joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du SM.
- **Deux mécanismes selon deux catégories:**
 - **Théorie métabolique (lipotoxicité):** augmentation des concentrations circulantes d'acides gras AG et dépôt ectopique de triglycérides dans des tissus autres que le tissu adipeux;
 - **Théorie du tissu adipeux en tant qu'organe endocrine** (sécrétion d'hormones: leptine, résistine, visfatine, adiponectine, etc...) et **inflammatoire** (production de TNF-alpha, d'interleukine-6, ...)

Physiopathologie

Théorie métabolique

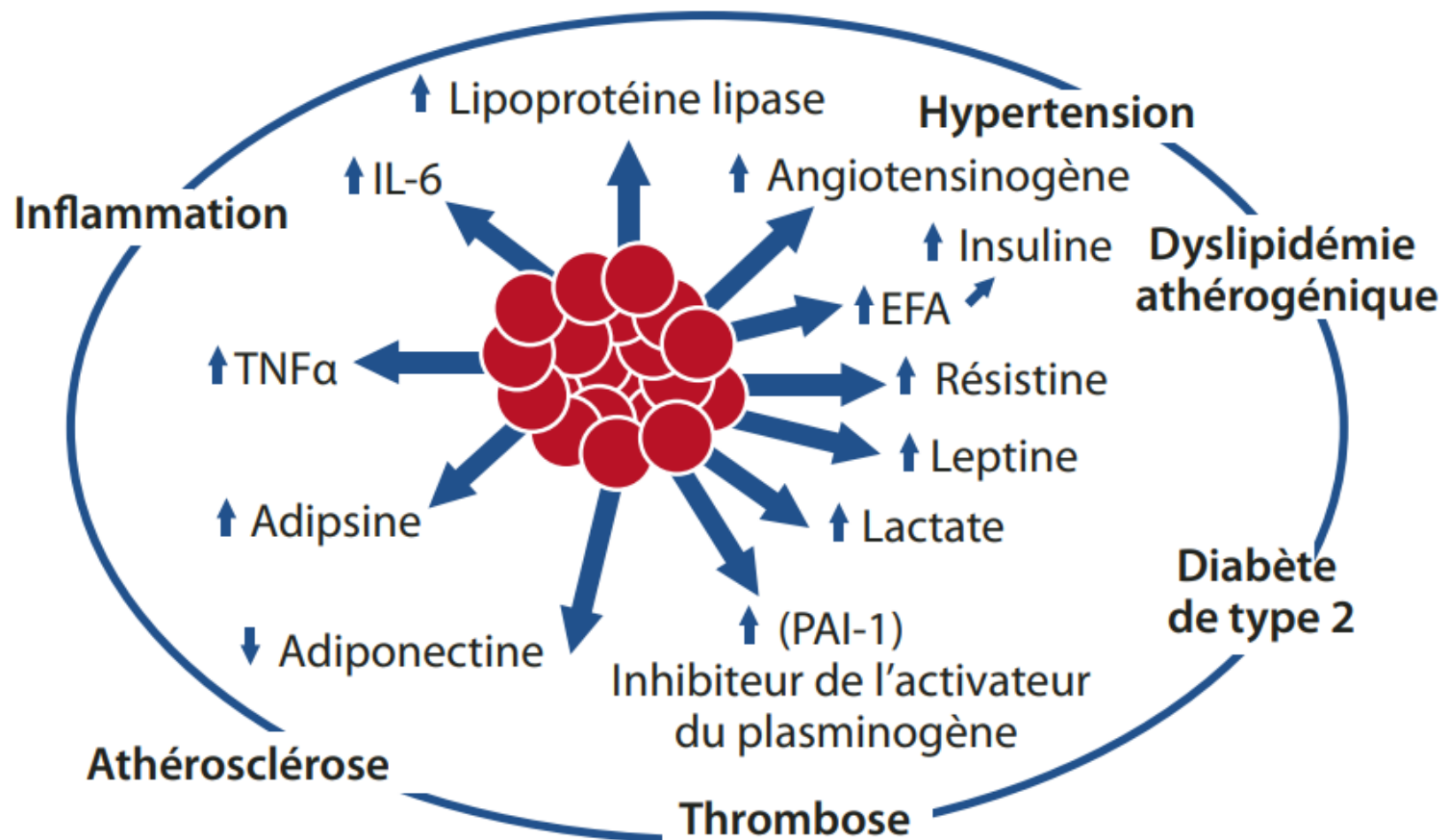
- La graisse viscérale est plus sensible aux hormones lipolytiques => **augmentation des acides gras (AG):**
 - **↓ de l'utilisation de glucose** par le muscle: théorie de compétition
 - **Afflux d'AG au niveau du foie**
 - Perturbation du métabolisme hépatique (**↑ gluconéogenèse et de la production de glucose**)
 - Perturbation du métabolisme lipidique (**↑ de la production des lipoprotéines VLDL, ↓ du cholestérol HDL**)
 - **Dépôt ectopique de triglycérides:**
 - **foie (stéatose)** => ↓ de la clairance de l'insuline (**hyperinsulinisme périphérique**), résistance hépatique à l'insuline (**↑ production de glucose et de VLDL**).
 - **muscle squelettique: résistance** à l'action de l'**insuline** => moindre utilisation de glucose par le muscle squelettique
 - îlots de Langerhans du **pancréas**: perturbation de leur fonction, voire risque d'**apoptose** des cellules β pancréatiques.

Physiopathologie

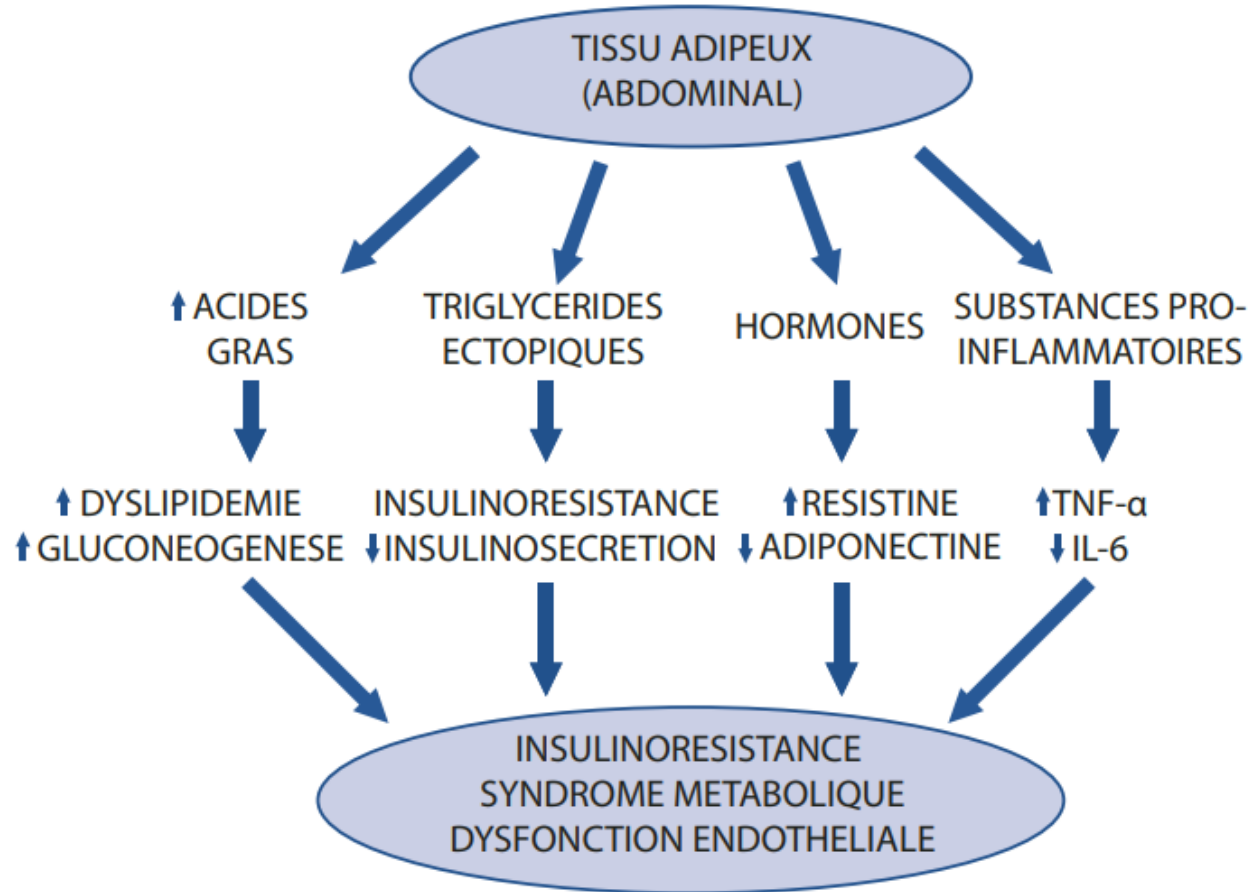
Théorie endocrine et inflammatoire

- **Tissu adipeux organe endocrine:**
 - **Sécrétion d'hormones:** leptine, résistine, visfatine, adiponectine, etc...
 - Résistine (sécrétion accrue en cas d'obésité): \uparrow la résistance à l'insuline.
 - Adiponectine (sécrétion diminuée en cas d'obésité): \uparrow la sensibilité à l'insuline.
 - Présence de cellules stromales au niveau du tissu adipeux => **sécrétion de substances pro-inflammatoires** (TNF- α , IL-6).
 - **Synthèse** de:
 - **angiotensinogène** : stimulation du système rénine-angiotensine => \uparrow de la PA
 - **inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1** (PAI-1) => état pro-thrombotique

Tissu adipeux, organe métaboliquement actif avec une activité endocrine et pro-inflammatoire



Principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du SM



Conséquences du syndrome métabolique

- **Maladies cardiovasculaires**: complications coronariennes et cérébro-vasculaires
- **Diabète de type 2**
- **Troubles gynécologiques** (troubles des règles, voire infertilité, syndrome des **ovaires polykystiques** caractérisé par des cycles irréguliers, anovulatoires et un hyperandrogénisme).
- **Maladie du foie**: **stéatose** (NAFL: non-alcoholic fatty liver), **stéatohépatite** d'origine non alcoolique (NASH: non-alcoholic steatohepatitis) pouvant aller jusqu'à la **cirrhose**.
- **Apnée du sommeil**.
- Possible lien entre SM et d'autres **maladies graves**: **cancer** du sein, de l'utérus, de la prostate et du colon et maladie **d'Alzheimer**.
- **Anomalies biologiques**: **↑** la protéine C réactive (**CRP**), **microalbuminurie** (≥ 30 mg/24h), **↑ de l'inhibiteur du plasminogène** (PAI-1) responsable d'une réduction de la fibrinolyse et une **hyperuricémie**.

Traitement

- La base du traitement du SM est:
 - **améliorer le style de vie**: activité physique régulière, alimentation saine et arrêt du tabagisme.
 - médicaments favorisant la **perte pondérale** et des médicaments améliorant la **sensibilité à l'insuline**.
 - Traitement des **anomalies associées** au SM: hyperglycémie, dyslipidémie et hypertension artérielle.

Traitement

Mesures hygiéno-diététiques

- **Buts:**
 - prévenir ou corriger l'excès pondéral,
 - privilégier une alimentation saine équilibrée
 - encourager la pratique régulière d'une activité physique.
- **Objectifs**
 - **Perte 5 à 10 % de poids initial**
 - Perte de 10% du poids initial réduit de 25 à 30% la quantité de masse grasse

Traitement

Médicaments favorisant la perte de poids

- **Orlistat (Xenical[®]): inhibiteur des lipases intestinales (↓ absorption de graisses de 30%)**
- **Liraglutide 3 mg/jour (Saxenda[®]): analogue de l'hormone gastro-intestinale Glucagon-Like Peptide (GLP)-1**

Traitement

Médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline

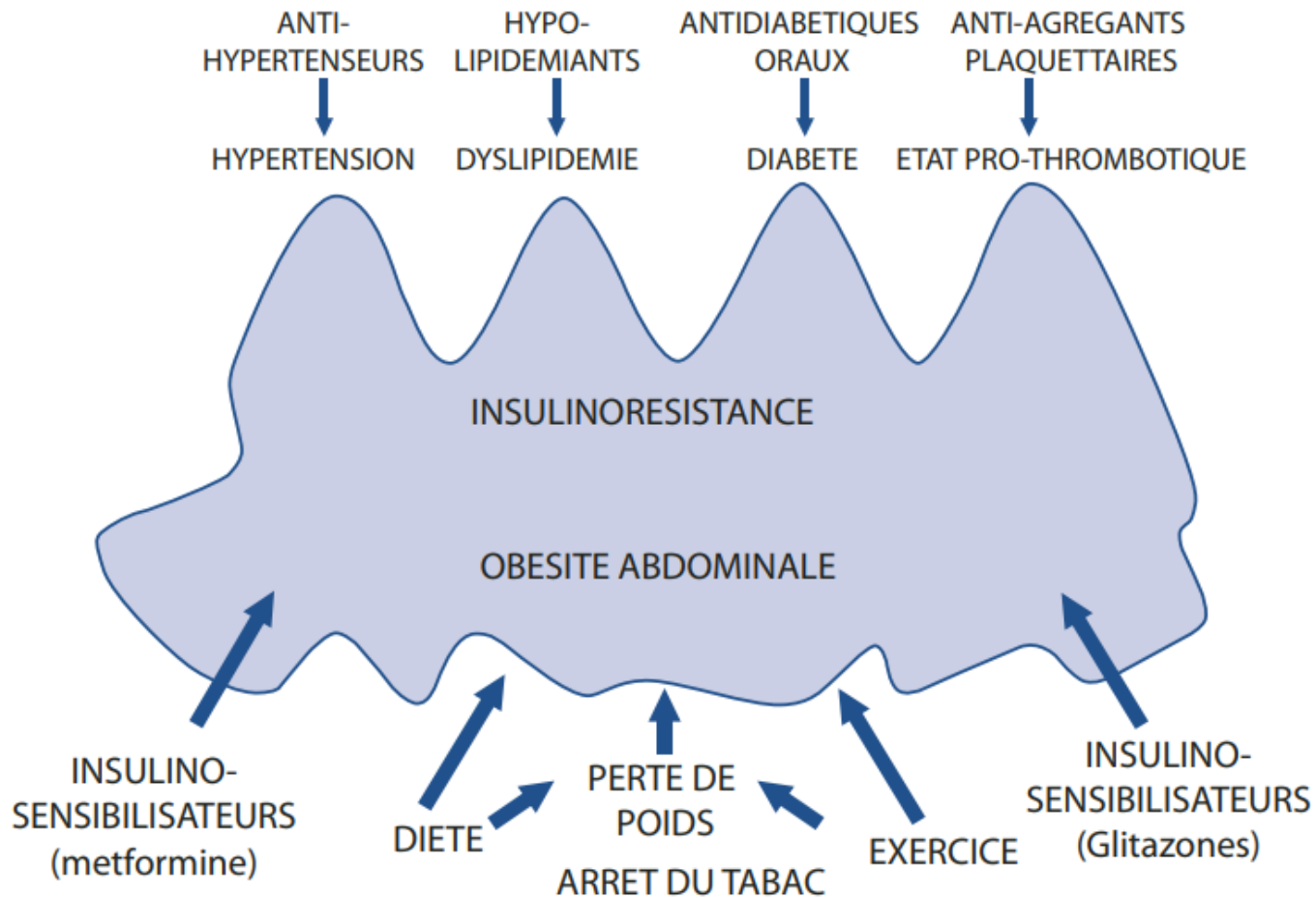
- **Metformine:**
 - améliore la sensibilité à l'insuline chez les sujets avec surcharge pondérale, TT ↑ et tolérance au glucose ↓.
- **Thiazolidinediones ou glitazones (rosiglitazone, Avandia®; pioglitazone, Actos®):**
 - agissent principalement sur le tissu adipeux et améliore la sensibilité à l'insuline du muscle squelettique et réduisent la stéatose hépatique.
 - traitent l'insulinorésistance des sujets obèses non diabétiques, des sujets pré-diabétiques, des sujets intolérants au glucose et des sujets souffrant du syndrome des ovaires polykystiques;
 - améliorent (plus la pioglitazone) les taux de HDL et de triglycérides
 - effets pléiotropes: amélioration de la fonction endothéliale et diminution de l'état pro-inflammatoire.

Traitement

Médicaments ciblant les anomalies du SM

- **Hyperglycémie:**
 - mesures hygiéno-diététiques,
 - médicaments insulinosensibilisateurs plutôt que des insulinosécrétagogues.
 - acarbose (Glucobay®), inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales: efficace sur la réduction de l'incidence de DT2 (-25%) chez des sujets intolérants au glucose, en surpoids ou obèses.
- **Dyslipidémie:**
 - Fibrates
 - Acide nicotinique
 - Statines
- **Hypertension artérielle**
 - inhibiteurs du système rénine-angiotensine: réduisent la survenue d'un DT2.
- **Autres facteurs de risque**
 - état **prothrombotique**: anti antiagrégant plaquettaire (AAS)

Cibles thérapeutiques des diverses anomalies du SM



Conclusion

- Le syndrome métabolique est une entité pathologique qui expose à un risque élevé de maladies cardiovasculaires et/ou de DT2.
- Sa physiopathologie est complexe, le tissu adipeux viscéral, joue un rôle majeur. Il est associé à une résistance à l'action de l'insuline.
- Le SM est composé de diverses anomalies dont l'association expose à un risque cardio-vasculaire majeur.
- La découverte d'une des anomalies du SM doit faire rechercher la présence des autres anomalies.
- Une bonne hygiène de vie est essentielle pour réduire la prévalence et les conséquences du SM.
- Diverses approches pharmacologiques peuvent également être envisagées.