

Syndrome métabolique : quel rôle du tissu adipeux et quel traitement ?

I. AZGAOU¹, G. EL MGHARI¹, N. EL ANSARI¹

RÉSUMÉ

Le syndrome métabolique (SM) associe de façon variable des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique, des anomalies vasculaires et un état inflammatoire et prothrombotique exposant à une augmentation du risque cardiovasculaire. La genèse de ce syndrome est étroitement liée à l'excès du tissu adipeux, en particulier viscéral, et à l'insulinorésistance, en plus de certains facteurs liés au mode de vie comme une alimentation déséquilibrée et la sédentarité. Des facteurs génétiques ont également été incriminés. Le tissu adipeux, outre ses fonctions de stockage et de réserve énergétique, est actuellement considéré comme une véritable glande endocrine qui produit de nombreuses protéines appelées « adipokines » et des cytokines inflammatoires actives *in situ* ou à distance sur des organes cibles favorisant la résistance à l'insuline. La prise en charge du SM reste complexe et passe par des modifications de comportement destinées à lutter contre le surpoids et la sédentarité, ainsi que par la prise en charge rigoureuse des facteurs de risque associés. À ce jour, aucun médicament n'a l'autorisation de mise sur le marché pour traiter ce syndrome, et le traitement vise donc à corriger chacune des anomalies qui le constituent.

MOTS-CLÉS : syndrome métabolique, tissu adipeux, insulinorésistance, risque cardiovasculaire, mesures hygiéno-diététiques.

I. - INTRODUCTION

Le syndrome métabolique (SM) est un désordre général incluant, à des degrés divers, des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique, des anomalies vasculaires et un état inflammatoire et prothrombotique, qui sont étroitement liés à un excès de graisse viscéral. Sa physiopathologie privilégie le rôle causal du tissu adipeux. Outre des fonctions importantes dans le métabolisme lipidique, ce tissu joue un rôle endocrine majeur, et est impliqué en particulier dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et le métabolisme hépatique et musculaire.

Différents facteurs sont impliqués dans la survenue du SM, dont beaucoup sont acquis et reliés au mode de vie, avec un impact majeur de l'alimentation et de la sédentarité. Des facteurs génétiques ont également été incriminés.

L'augmentation du risque cardiovasculaire associé au SM est variable d'un sujet à l'autre, et dépend de la présence concomitante d'autres facteurs de risque : tabagisme, hypercholestérolémie, antécédents familiaux de coronaropathie,... Quoi qu'il en soit, l'incidence de l'obésité viscérale sur la sensibilité à l'insuline et les troubles métaboliques a été bien établie, permettant de construire des hypothèses physiopathologiques et de proposer des pistes thérapeutiques.

¹ Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Laboratoire de recherche de pneumo-cardio-immunopathologie et métabolisme (PCIM), Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Université cadi Ayyad. CHU Mohamed VI, rue el Mostachfa, Gueliz, 40000, Marrakech, Maroc.

Tableau - Les différentes définitions du syndrome métabolique.

Critères	Oms	EGIR	NCEP-ATP III	IDF
Obésité abdominale	H : T/h > 0,90 F : T/h > 0,85	H : TDT ≥ 94 cm F : TDT ≥ 80 cm	H : TDT ≥ 102 cm F : TDT ≥ 88 cm	H : TDT ≥ 94 cm F : TDT ≥ 80 cm
PA (mmHg)	≥ 140/90	≥ 140/90 et/ou traitement anti-HTA	≥ 130/85 et/ou traitement anti-HTA	≥ 130/85 et/ou traitement anti-HTA
Anomalies glucidiques	GAJ ≥ 1,10 g/l HGPO 2h ≥ 1,40 g/l Clamp < Q1	Insulinémie à jeun ≥ Q4 GAJ ≥ 1,10 g/l	GAJ ≥ 1g/l	GAJ ≥ 1g/l
Triglycérides	≥ 150 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
HDL-cholestérol	H : ≤ 35 mg/dl F : ≤ 40 mg/dl	< 40 mg/dl	H : < 40 mg/dl F : < 50 mg/dl	H : ≤ 40 mg/dl F : ≤ 50 mg/dl

Abréviations. OMS : Organisation mondiale de la Santé ; EGIR : *European Group for the Study of Insulin Resistance* ; NCEP/ATPIII : *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* ; IDF : *International Diabetes Federation* ; GAJ : glycémie à jeun ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; PA : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle ; H : homme ; F : femme ; TDT : tour de taille ; T/h : circonférence taille sur hanche.

II. - DÉFINITIONS DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

Depuis l'apparition de la notion de SM, plusieurs définitions se sont succédées dans le but de faciliter son diagnostic en routine. Alors que les premières définitions – celle de Reaven en 1988, celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1999, et celle de l'*European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) en 2002 – étaient centrées sur la résistance à l'insuline diagnostiquée par le clamp euglycémique hyperinsulinémique ou la mesure de l'insulinémie à jeun, les définitions les plus récentes mettent l'obésité abdominale au premier plan. C'est en particulier le cas de la définition de la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII), modifiée en 2004 par l'*American Heart Association* (AHA) et surtout, en 2005, de la définition de l'*International Diabetes Federation* (IDF), dans laquelle l'augmentation du tour de taille est un élément indispensable au diagnostic (Tableau).

Dans un souci de simplification du diagnostic du SM, l'équipe canadienne du professeur Després a proposé de déceler les patients à risque métabolique en utilisant deux critères : tour de taille > 90 cm et triglycéridémie > 2 mmol/l. La très grande majorité des patients ayant un tour de taille hypertriglycéridémique ont un SM selon les critères IDF (89,2 %) et les critères NCEP-ATPIII (82,7 %).

III. - IMPLICATION DU TISSU ADIPEUX DANS LA GENÈSE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

Initialement considéré comme un tissu de réserve énergétique, le tissu adipeux (TA) est actuellement reconnu comme un véritable organe sécréteur : il produit de nombreuses hormones protéiques appelées adipokines, ainsi que

des cytokines inflammatoires actives *in situ* ou à distance sur des organes cibles (1, 2).

On distingue deux types de TA en fonction de leur localisation : le TA sous-cutané, ou périphérique, et le TA périviscéral, ou profond. Le TA périviscéral caractérise l'obésité abdominale et est incriminé dans la genèse de l'insulinorésistance, et donc du SM. Il correspond à des dépôts de graisse en excès, secondaires à une réorientation du stockage des graisses du tissu périphérique vers des territoires profonds (3). Ces dépôts sont une source de substances lipotoxiques, inflammatoires, prothrombotiques, vaso-tensives et d'adipokines favorisant la résistance à l'insuline (2, 3) (Figure).

A) Les anomalies métaboliques du TA

L'implication du TA périviscéral dans la physiopathologie du SM emprunte schématiquement deux voies : une altération du métabolisme des acides gras non estérifiés (AGNE) et la production d'adipokines. Les adipokines produites au sein de la graisse viscérale sont drainées directement dans le système porte. Moins sensibles à l'action antilipolytique de l'insuline, les adipocytes du TA périviscéral sont le siège d'une lipolyse accrue (4). L'élévation du flux portal des AGNE qui en résulte, entraîne une accumulation de triglycérides dans les tissus et, par voie de conséquence, une élévation de la production hépatique de glucose responsable d'hyperglycémie et d'hyperinsulinisme. De plus, l'exposition chronique aux AGNE induit la baisse de sécrétion d'insuline, par effet direct sur les cellules β des îlots de Langerhans (4).

B) Rôle des adipokines

Les adipokines sont des hormones fabriquées par le TA, en particulier abdominal. Elles sont capables de modifier la sensibilité à l'insuline, l'activité métabolique, le tonus

sympathique et l'appétit. Elles peuvent aussi avoir une action pro- ou anti-inflammatoire et thrombogène (1). Parmi elles, la leptine agit sur la régulation centrale de la balance énergétique en diminuant la prise alimentaire et en augmentant la consommation énergétique ; sa sécrétion s'élève avec l'excès de la masse grasse, mais avec une résistance à son action. À l'opposé, l'adiponectine, dont les taux sanguins sont diminués chez l'obèse, a un effet protecteur ; elle sensibilise l'organisme à l'insuline, intervient dans l'homéostasie glucidique et lipidique, et exerce une action anti-inflammatoire et immunosuppressive (5). D'autres adipokines, comme la visfatine, l'omentine, l'apeline ou la vaspine sont potentiellement impliquées dans la physiopathologie du SM, mais leurs rôles sont moins clairement établis (4).

Le TA de l'obèse produit aussi des cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF α) et les interleukines 1 et 6 (IL-1, IL-6), qui augmentent la résistance à l'insuline et modulent la production d'autres adipokines (2, 4, 5).

C) L'inflammation chronique

L'inflammation est un élément clé de l'obésité, de l'insulinorésistance, et du diabète de type 2. En situation d'excès énergétique chronique, les adipocytes produisent plusieurs facteurs chimiotactiques responsables d'un important infiltrat macrophagique qui confère un profil inflammatoire au TA. Les macrophages recrutés entretiennent un cercle vicieux de sécrétion de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires, aggravant le processus d'inflammation de bas grade (4). Les cytokines pro-inflammatoires et le TNF α sécrétés induisent une phosphorylation antagoniste du récepteur à l'insuline, avec atténuation du signal insulinique (5).

D) L'insulinorésistance

L'insulinorésistance s'accompagne d'un hyperinsulinisme compensateur. L'arrêt du signal insulinique met en jeu plusieurs mécanismes, dont le plus étudié implique une phosphorylation antagoniste du récepteur à l'insuline, bloquant la transmission du signal insulinique et en particulier la voie métabolique PI3 kinase. La cellule musculaire devient résistante à l'insuline pour l'entrée du glucose, et l'hépatocyte produit du glucose en excès. Plusieurs molécules métaboliques ou de signalisation sont capables d'induire cette phosphorylation, notamment les AGNE et les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α ou l'IL-1 (4).

E) Rôle du cortisol intracellulaire dans l'insulinorésistance

Ce concept repose en premier lieu sur les similitudes cliniques et métaboliques observées entre les hypercorticismes organiques et le SM. Au niveau du TA, il existe d'une part, une augmentation de l'expression locale de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type I, qui trans-

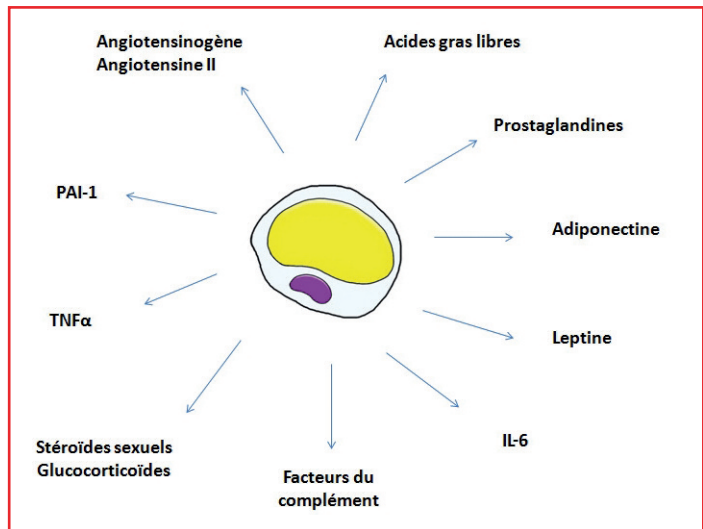


Fig. - Les sécrétions du tissu adipeux.

forme *in vivo* la cortisone inactive en cortisol biologiquement actif, et d'autre part, une augmentation de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes. Cela permet au TA de répondre pleinement à l'hypercorticisme généré par la surexpression de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (6). De plus, dans le TA, le cortisol stimule l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), qui favorise le stockage des triglycérides, et celle de la lipase hormonosensible (LHS), qui augmente la lipolyse et favorise l'hypertrophie des adipocytes. Cela est à l'origine d'une libération accrue d'AGNE dans la circulation portale, favorisant la résistance à l'insuline et la néoglucogenèse hépatique (6, 7).

IV. - ÉVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Il persiste actuellement un débat sur l'intérêt du SM pour quantifier le risque cardiovasculaire indépendamment de la somme des anomalies qui le constituent (8). Plusieurs études montrent que le risque cardiovasculaire du SM n'est que l'association des facteurs de risque cardiovasculaire qui le forment (9). Toutefois, des études attestent que le SM est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (10). Les études portant directement sur l'insulinorésistance répondent plus nettement de façon positive à la question. Dans l'étude de Gami *et al.*, par exemple, le risque relatif lié au SM est évalué à 1,54 après ajustement pour les différentes anomalies associées (11).

Divers algorithmes sont actuellement disponibles pour évaluer le risque cardiovasculaire en termes de morbidité et de mortalité. De manière générale, il faut rappeler que les scores classiques sont élaborés pour évaluer le risque à dix ans. Aucune étude n'a correctement comparé l'intérêt de ces scores et celui du SM pour une évaluation à plus long terme. La présence du SM est, a priori, une indication de désordres métaboliques très précoces, dont les conséquences cardiovasculaires sont à redouter à long terme (8).

Quelle est la valeur prédictive du SM par rapport au score de Framingham ?

Il existe de nombreux scores pour l'évaluation globale du risque cardiovasculaire. Contrairement au SM, le score de Framingham tient compte de l'âge, du cholestérol total et du tabac, mais pas de l'indice de masse corporelle, ni du glucose, des triglycérides, et des facteurs familiaux. Pour sa part, le score de l'étude PROCAM (*PROspective CArdiovascular Münster*) tient compte des antécédents familiaux, des taux de LDL-cholestérol et d'HDL-cholestérol, ainsi que de la présence ou non d'un diabète. Toutefois, ces échelles de risque cardiovasculaire à dix ans ont été critiquées, du fait que le risque n'a pas la même signification chez un homme de 30 ans ou de 70 ans (8, 9).

V. - TRAITEMENT DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le traitement du SM a trois objectifs : traiter l'insulino-résistance, prévenir le diabète et traiter chaque facteur de risque cardiovasculaire en précisant le seuil d'intervention thérapeutique (9). Il passe par des modifications du style de vie destinées à lutter contre le surpoids et par la prise en charge rigoureuse des facteurs de risque associés (8).

À ce jour, aucun médicament n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter le SM. Il est donc très important de traiter précocement et efficacement chacune des anomalies caractérisant ce syndrome (8, 9).

A) Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ont pour but de réduire la surcharge pondérale, notamment abdominale, d'augmenter l'activité physique et d'améliorer la qualité des apports alimentaires. Elles ont montré leur efficacité pour la prévention du diabète : dans l'étude finlandaise *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS), une perte de poids de 5 % obtenue grâce à un programme intensif associant régime et exercice physique, a ainsi permis de réduire l'incidence du diabète de 58 % (12).

B) Réduction pondérale

Une réduction de la charge pondérale améliore l'ensemble des anomalies du SM : baisse de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), diminution de la pression artérielle et des triglycérides plasmatiques, augmentation du taux d'HDL-cholestérol (9). L'étude américaine *US Diabetes Prevention Program* (DPP), réalisée sur 3 000 sujets, a montré que la perte de poids obtenue par des modifications alimentaires, soutenues par l'exercice, permettait de diminuer le risque de diabète de 50 % en trois ans (13). L'objectif de réduction de l'excès pondéral doit rester réaliste, en visant une diminution de 5 à 10 % du poids sur une période de 6 à 12 mois, associée à une réduction raisonnable de l'apport calorique global (10).

C) Activité physique

Un accroissement de l'activité physique régulière s'accompagne d'une réduction du tour de taille, d'une diminution de la glycémie et de l'insulino-résistance, d'une réduction discrète mais significative de la pression artérielle, d'une baisse des triglycérides plasmatiques et d'une augmentation du taux de HDL-cholestérol. Ces changements surviennent indépendamment de toute variation de poids. Cependant, leur amplitude est majorée s'il existe une perte de poids associée (8).

Les recommandations actuelles prônent la pratique d'un exercice modéré quotidien, équivalant à 30 minutes de marche rapide ou fractionnée par séances de 10 minutes. Des exercices de renforcement doivent également être proposés, de façon complémentaire au moins deux fois par semaine (8).

D) Améliorer la qualité de l'alimentation

Des modifications qualitatives de l'alimentation semblent bénéfiques. Il est ainsi souhaitable de réduire l'apport en graisses saturées au profit de graisses mono- et polyinsaturées, de limiter les aliments à index glycémique élevé et d'augmenter en contrepartie l'apport en fibres contenues dans les légumes et les céréales. Une consommation pluri-hebdomadaire de poisson permet d'assurer un apport en protéines animales, tout en favorisant l'ingestion d'acides gras polyinsaturés. L'apport de fruits doit se limiter à deux ou trois fruits par jour, tandis que les légumes et crudités doivent être consommés à chaque repas (8).

E) Thérapeutiques médicamenteuses

1) Prévention du développement d'un diabète

Plusieurs médicaments ont démontré leur efficacité dans la réduction du risque du développement d'un diabète.

Orlistat (Xénical®)

Cet inhibiteur de la lipase intestinale diminue l'absorption des graisses de 30 %. Il n'a pas l'AMM dans le cadre du SM. Son utilisation se limite au surpoids ou à l'obésité avec facteur de risque cardiovasculaire, en association avec un régime hypocalorique. Il prévient le développement de diabète dans 37 % des cas, selon l'étude XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study*). Il existe néanmoins des effets secondaires à type de diarrhées graisseuses et diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (1, 8, 10).

Metformine

Cette molécule agit en inhibant la gluconéogenèse hépatique et diminue les taux d'insuline. Selon l'étude DPP, l'administration de metformine à la dose de 850 mg deux fois par jour, chez des sujets ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 24 kg/m² et une intolérance au glucose, a permis une réduction de l'incidence du diabète de 31 % (13). La metformine est, en outre, utile dans la stéatose hépatique non alcoolique pour diminuer la stéatose

hépatique et dans le syndrome des ovaires polykystiques pour favoriser la perte de poids, réduire les taux de testostérone et augmenter la fertilité. La metformine est contre-indiquée chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire, avec un risque d'acidose lactique (1, 8, 9).

Les glitazones

Ces agonistes du récepteur nucléaire PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) augmentent la sensibilité à l'insuline, en diminuant le taux d'AGNE et en augmentant la sécrétion d'adiponectine. Ils induisent une prise de poids, par une stimulation de la lipogenèse et une redistribution de la graisse de la région abdominale dans le tissu sous-cutané. Dans l'étude DREAM (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*), la rosiglitazone a permis de diminuer le risque de diabète de 62 % et semblait plus efficace chez les patients ayant un tour de taille élevé ; toutefois, une augmentation possible du risque cardiovasculaire et une augmentation certaine du risque de fractures distales ont été notées (1, 8).

Les inhibiteurs des α -glucosidases

L'acarbose est un hypoglycémiant oral, dont le mode d'action est de retarder l'absorption du glucose au niveau intestinal. La prise d'acarbose a été démontrée comme diminuant le risque de diabète de 25 % dans l'étude STOP-NIDDM (*Study TO Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*). Ce médicament semble également diminuer les complications cardiovasculaires chez les prédiabétiques (1, 10).

Quelle molécule pour quelle indication

La prescription de ces molécules, dont l'AMM est limitée au diabète de type 2, reste une question débattue.

La pharmacothérapie de l'insulinorésistance ne doit être entreprise que devant l'existence d'un diabète patent

avec une glycémie > 1,26 g/l. Compte tenu du rapport bénéfique/risque, la metformine peut être prescrite en première intention quand l'HbA1c dépasse 6 % (9).

2) Autres thérapeutiques

Fibrates et statines

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour le traitement de la dyslipidémie du SM. L'indication est guidée par les recommandations habituelles et dépend du risque cardiovasculaire global (8). Le choix thérapeutique est guidé par le type de profil lipidique (8, 9).

Les antihypertenseurs

Les classes d'antihypertenseurs préconisées dans le cadre du SM sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II, ou sartans) (8, 9, 10). En effet, plusieurs études ont montré que le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, soit par un IEC, soit par un sartan, permettait d'améliorer l'insulinorésistance et de prévenir dans 25 % des cas la survenue d'un diabète (9). Il est donc essentiel de traiter l'hypertension artérielle d'origine métabolique en première ligne par un IEC (ou un sartan si intolérance aux IEC) (9).

VI. - CONCLUSION

Le SM peut être dépisté par une simple mesure du tour de taille. Il s'accompagne de facteurs de risque cardiovasculaire, qui constituent une menace par leur association et leur aggravation dans le temps. Il multiplie par 9 le risque de développer un diabète de type 2, et par 3 la mortalité. Il peut être prévenu et traité par des mesures hygiéno-diététiques, qui doivent être mises en place en première intention. L'adjonction de mesures thérapeutiques médicamenteuses se discutera en deuxième intention.

Conflit d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Martin Du Pan R.C, Ruiz J. Syndrome métabolique : syndrome fourre-tout des patients obèses ou entités spécifiques ? Quel traitement : hygiène de vie ou poly-pill ? *Revue médicale suisse* 2008 ; 4 : 366-73.
- (2) Capeau J, Philippe J, Vigouroux C. Syndrome métabolique et insulinorésistance : physiopathologie. *MT Cardio* 2006 ; 2 : 155-64.
- (3) Ziegler O, Trebea A, Tourpe D, Bohme P, Quilliot D, Guerci B. Tissu adipeux viscéral : rôle majeur dans le syndrome métabolique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2007 ; 42 : 85-9.
- (4) Julien D. Physiopathologie du syndrome métabolique. *Annales de Dermatologie* 2008 ; 135 : 243-8.
- (5) Fève B, Bastard JP. Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulinorésistance. *MT Cardio* 2007 ; 3 : 24-38.
- (6) Boullu-Ciocca S, Verger P, Bocquier A, Oliver C. Axe corticotrope et stress chronique dans l'obésité abdominale et le syndrome métabolique. *Presse Médicale* 2005 ; 34 : 1646-53.
- (7) Barat P, Duclos M, Moisan M-P, Mormède P. Place de l'axe corticotrope dans le développement de l'obésité abdominale. *Archives de Pédiatrie* 2008 ; 15 : 170-8.
- (8) Hansel B, Bastard JP, Bruckert E. Syndrome métabolique. *EMC Endocrinologie-Nutrition* 2011 [10-363-A-10].
- (9) Virally ML, Kevorkian JP, Riveline JP, Varroud-Vial M, Requeda E, Charpentier G. Prévention du diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004 ; 16 : 193-9.
- (10) Grimaldi A, Hartman-Heurtier A. Guide pratique du diabète, Paris 2009, pp 19-29.
- (11) Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 ; 49 (4) : 403-14.
- (12) Tuomilehto J, Lindström J, Erickson JG, et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine* 2001 ; 344 : 1343-50.
- (13) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002 ; 346 : 393-403.
- (14) Comtois A, Bouziane A. L'étude DREAM : la prévention du diabète, rêve ou réalité. *Pharmaceut* 2007 ; 40 (2) : 66-72.