

CHAPITRE 10

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE, PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT

André J. Scheen

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques
Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE, PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT

André J. Scheen

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques
Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

Introduction

Le syndrome métabolique (SM) reste un concept qui génère encore et toujours beaucoup d'intérêt, mais aussi de controverses, tant du point de vue scientifique que sur le plan clinique. En témoignent les très nombreuses publications parues sur le sujet au cours des deux dernières années (plus de 6.000 répertoriées sur Pubmed avec comme mot d'entrée «metabolic syndrome» entre le 1^{er} octobre 2005 et le 1^{er} octobre 2007). Le SM est intimement lié à l'obésité abdominale et est considéré comme un facteur de risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Le but de cette brève mise au point est de présenter et commenter quelques données particulièrement intéressantes publiées depuis la parution de notre chapitre sur le sujet.¹

Définition clinique

Malgré son objectif de proposer une définition de consensus du SM, l'International Diabetes Federation (IDF) n'a pas encore réussi à imposer sa définition,

notamment en raison de la résistance des Américains qui restent fidèles à celle proposée par le «National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III» (NCEP-ATP III).² Il serait pourtant utile de bénéficier d'une définition de consensus puisque la prévalence même du SM dans la population varie en fonction de la définition retenue, comme encore montré récemment dans la grande étude européenne DECODE, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes.³

Rappelons que la principale différence entre les deux définitions concerne la place (augmentation du périmètre abdominal considérée comme un pré-requis dans la définition de l'IDF alors qu'elle n'est qu'une composante, parmi d'autres, dans celle du NCEP-ATP III) et le seuil discriminatoire de la circonférence de la taille (variable selon l'ethnie, mais plus bas – 80 cm chez les femmes et 94 cm chez les hommes – chez les Caucasiens dans la définition de l'IDF que dans celle du NCEP-ATP III – 88 cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes).¹ Quoi qu'il en soit, la circonférence de la taille représente le premier marqueur

clinique du SM. Un consensus récent fait le point sur l'intérêt et les limites de la mesure de ce paramètre dans la pratique.⁴

Compte tenu de l'augmentation de la prévalence du SM chez l'enfant et l'adolescent, il paraît important de pouvoir disposer d'échelles d'évaluation adéquates dans cette population. Aussi l'IDF a-t-elle publié récemment des critères spécifiques de définition du SM pour les enfants de 6 à 10 ans et pour ceux de 10 à 16 ans.⁵ Au-delà de 16 ans, les critères IDF pour la population adulte peuvent être utilisés.

Physiopathologie

Le rôle de l'adiposité intra-abdominale dans la genèse du SM⁶ et de ses complications cardiovasculaires⁷ apparaît de plus en plus clairement. Ainsi, le rôle endocrine et pro-inflammatoire du tissu adipeux viscéral est de mieux en mieux documenté et contribue au risque accru tant du diabète de type 2 que des maladies cardiovasculaires associées au SM.⁸ De nouvelles adipokines sont découvertes régulièrement, mais leur rôle exact dans la physiopathologie du SM reste à préciser. Au stade actuel, l'intérêt se concentre toujours principalement sur l'abaissement des taux d'adiponectine en présence d'une obésité viscérale et sur son implication dans les perturbations associées au SM et au diabète de type 2.¹ Au vu des progrès réalisés récemment dans la connaissance de cette physiopathologie complexe, de nouvelles approches thérapeutiques peuvent être envisagées et devraient être testées dans un avenir proche.

Risque cardiovasculaire

Le SM est considéré comme un facteur de risque multiplex de maladies cardiovasculaires.^{9,10} Le rôle de l'obésité, en particulier de l'obésité abdominale, dans l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été clairement mis en évidence dans l'étude mondiale INTER-HEART.¹¹ Dans cette étude, l'odds ratio de survenue d'infarctus du myocarde était cependant plus important pour le rapport taille/hanche (OR = 1,77) que pour le simple périmètre abdominal (OR = 1,33), après ajustement pour les autres facteurs de risque. Cette observation relance le débat quant à un éventuel rôle cardiometabolique protecteur de l'adiposité périphérique, préférentiellement localisée dans la région glutéo-fémorale. Par ailleurs, une analyse de l'étude européenne DECODE a montré que le hazard ratio de mortalité cardiovasculaire chez les sujets avec un SM défini selon l'IDF est de 1,51 chez les hommes et de 1,53 chez les femmes.³ Après ajustement multivarié, le risque reste significativement accru dans le sexe masculin, mais l'augmentation devient marginale dans le sexe féminin.

Le débat continue sur le fait de savoir si le SM apporte plus d'information que la somme de ses composantes individuelles et sur sa valeur prédictive réelle, en tant que syndrome, du risque cardiovasculaire et coronarien, indépendamment des autres facteurs de risque.¹² Pour certains, la réalité même du SM doit être mise en doute et son importance à tout le moins relativisée¹³, alors que, pour d'autres, le SM doit être considéré comme une construction utile en pratique clinique, même si l'outil est encore imparfait et inachevé.¹⁴

Dans l'optique d'une approche optimisée, il convient sans doute de prendre en compte le risque cardio-métabolique global, combinant les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (tels qu'ils peuvent être appréhendés dans SCORE) et les facteurs de risque associés à l'obésité viscérale et au SM.⁶

Le rôle majeur du diabète de type 2 (rappelez que 80% de ces patients ont un SM) et de la diminution de la tolérance au glucose comme facteur de risque des maladies cardiovasculaires, et plus particulièrement de la coronaropathie, a été particulièrement bien souligné dans un document de synthèse récent.¹⁵ La prévention des maladies cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 est un objectif prioritaire et implique la correction, non seulement de l'hyperglycémie, mais aussi de tous les facteurs de risque fréquemment associés inhérents au SM, grâce à une prise en charge intensive, à la fois hygiéno-diététique et pharmacologique.¹⁶

Traitement

Les mesures hygiéno-diététiques sont assurément la première mesure préventive et curative du SM. L'immense avantage de cette stratégie réside dans le fait qu'elle cible simultanément plusieurs facteurs de risque. De plus, il existe de bonnes chances de voir se perpétuer les bonnes habitudes, une fois celles-ci acquises, conduisant à un bénéfice soutenu à terme, comme montré récemment dans le suivi prospectif de la «Finnish Diabetes Prevention Study».¹⁷

La metformine est actuellement considérée comme le traitement de premier choix dans le diabète de type 2 comme le souligne un consensus récent.¹⁸ Bien que de nombreux arguments plaident

également pour son utilisation chez les personnes avec un SM, surtout s'il existe une hyperglycémie légère à jeun (ou une diminution de la tolérance au glucose lors d'une hyperglycémie provoquée orale), l'indication de la metformine dans cette indication n'est pas encore officiellement reconnue.

Les glitazones (thiazolidinediones), médicaments insulinosensibilisateurs, ont soulevé beaucoup de controverses récemment. Les effets métaboliques positifs de la rosiglitazone ont été confirmés dans deux grands essais cliniques contrôlés: l'étude DREAM a montré la capacité de la rosiglitazone à prévenir la progression d'une diminution de la tolérance au glucose vers un diabète de type 2¹⁹ tandis que l'étude ADOPT a mis en évidence une meilleure durabilité de l'effet antihyperglycémiant par rapport à la metformine, et plus encore au glibenclamide, suite à un effet combiné sur l'insulinorésistance et le déficit insulino-sécrétoire.²⁰ De plus, une méta-analyse a confirmé que les glitazones sont capables de réduire le risque de resténose après mise en place d'un stent coronaire,²¹ ce qui conforte les espoirs placés dans ces médicaments pour réduire le risque cardiovasculaire. Par ailleurs, deux sous-analyses récentes de l'étude PROactive ont montré que la pioglitazone réduit très significativement le risque de récurrence d'infarctus du myocarde²² et d'accidents cérébro-vasculaires ischémiques²³ chez les patients diabétiques de type 2 ayant déjà présenté ce type de complications. Par contre, une méta-analyse de tous les essais cliniques réalisés avec la rosiglitazone a suggéré récemment une augmentation significative (et non une diminution, comme escompté) de l'incidence des infarctus du myocarde et une tendance à l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire.²⁴ En

réponse à cette méta-analyse, par ailleurs très critiquée, une analyse intermédiaire du grand essai clinique en cours RECORD a été publiée peu après, montrant une absence de différence significative entre le groupe rosiglitazone et le groupe non rosiglitazone, tant pour les infarctus du myocarde (tendance défavorable sous rosiglitazone) que pour la mortalité cardiovasculaire (tendance favorable sous rosiglitazone).²⁵ Il a été décidé de poursuivre l'étude jusqu'à son terme. La différence éventuelle entre les deux thiazolidinediones pourrait résulter d'un meilleur contrôle du profil lipidique (notamment, triglycérides et cholestérol HDL, deux marqueurs du SM) avec la pioglitazone en comparaison avec la rosiglitazone. Le débat n'est pas clos puisqu'une nouvelle méta-analyse récente conclut que le risque de mortalité cardiovasculaire n'est pas significativement accru avec la rosiglitazone ou avec la pioglitazone chez des patients avec un prédiabète ou un diabète de type 2, dont on sait que la plupart ont un SM.²⁶ Par contre, les deux glitazones sont associées à un risque significativement accru de décompensation cardiaque, chez des patients qui ne présentent pas nécessairement les facteurs de risque cardiologique classiques de cette complication. Dans ces conditions, le rôle des glitazones dans la prise en charge du SM et la prévention des maladies cardiovasculaires reste à préciser.

Le rimonabant, premier antagoniste sélectif des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, a montré son efficacité chez le patient en surpoids ou obèse avec un diabète de type 2, en facilitant la perte pondérale, la diminution de la circonférence de la taille, le contrôle glycémique (hémoglobine glyquée) et l'amélioration de plusieurs facteurs de risque cardio-métabolique faisant précisément

partie du SM (hypertriglycémie, cholestérol HDL abaissé, hypertension artérielle).²⁷ Ces résultats confirment ainsi les données favorables déjà obtenues chez la personne en surcharge pondérale ou obèse non diabétique.¹ Le bénéfice/risque de ce traitement est en cours d'évaluation dans la grande étude prospective de prévention cardiovasculaire CRESCENDO, contrôlée versus placebo et suivant 17.000 patients à haut risque pendant 5 années.

Alors que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine avaient démontré leur capacité à réduire l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 chez les patients hypertendus, coronariens et/ou décompensés cardiaques¹, l'étude DREAM a montré l'absence d'effet significatif du ramipril (à une dose de 15 mg, pourtant plus élevée que celle qui s'était révélée efficace dans l'étude HOPE) chez des sujets sans risque cardiovasculaire a priori élevé.²⁸ Ces résultats négatifs suggèrent qu'il n'y a sans doute pas d'intérêt à prescrire un inhibiteur du système rénine-angiotensine pour réduire le risque de survenue d'un diabète de type 2 en l'absence d'une indication cardiovasculaire classique, y compris chez ceux porteurs d'un SM, mais qui n'ont ni hypertension artérielle, ni décompensation cardiaque, ni antécédent d'infarctus de myocarde.

Par contre, l'étude TNT («Treat to New Targets») a fourni des arguments supplémentaires en faveur de l'utilisation d'une statine à forte dose, capable d'abaisser le taux de cholestérol LDL en dessous de 80 mg/dl, chez des sujets coronariens avec un SM,²⁹ comme d'ailleurs aussi chez les patients diabétiques de type 2. Il apparaît, en effet, que le nombre de sujets à traiter (NNT) par atorvastatine 80 mg plutôt que par atorvastatine 10 mg pour éviter un événement cardiovasculaire

majeur n'est que de 28 chez les personnes avec un SM, alors qu'il est 6 fois plus élevé (NNT = 167) chez les sujets sans SM.³⁰ Ainsi, la présence d'un SM est un argument supplémentaire pour abaisser au plus bas les taux de cholestérol total et LDL chez un patient coronarien.

Conclusion

Au vu de la prévalence croissante de l'obésité, le SM est de plus en plus considéré comme étant au cœur des maladies cardiovasculaires. Force est cependant de reconnaître que, dans l'état actuel de sa définition, il ne permet pas de quantifier de façon précise, à lui seul, le risque individuel d'infarctus du myocarde ou de mortalité par maladie coronarienne ou cérébrovasculaire. Par contre, il doit être considéré comme un outil clinique utile, complémentaire de l'approche classique d'évaluation du risque cardiovasculaire global de type SCORE. Comme l'obésité abdominale joue un rôle déterminant, il n'est pas étonnant que la prévention et le traitement doivent privilégier les mesures hygiéno-diététiques, ce qui en fait un objectif majeur de santé publique. L'apport de certains médicaments ne doit pas être négligé, même si l'on recherche toujours le médicament idéal ciblant l'adiposité viscérale et capable de corriger la plupart, voire l'ensemble, des anomalies du SM.

Références

- Scheen AJ. Le syndrome métabolique : physiopathologie et traitement. In: Athérosclérose Athéromatose (Eds: Kulbertus H., Van Mieghem W.), Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium, 2006, 161-190.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SD, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
- DECODE Study Group. Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2837-46.
- Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 1647-52.
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-61.
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-7.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80.
- Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 82-95.
- Grundy SM. Metabolic syndrome : a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404.
- Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamdorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 232-63.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries : case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-49.
- Nigam A, Bourassa MG, Fortier A, Guertin M-C, Tardiff J-C. The metabolic syndrome and its components and the long-term risk of death in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2006; 151: 514-21.
- Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation* 2007; 115: 1812-8.
- Beaser RS, Levy P. Metabolic syndrome: a work in progress, but a useful construct. *Circulation* 2007; 115: 1806-10.
- Task Force on Diabetes and cardiovascular Diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European Society for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 99: 382-9 and *Diabetes Care* 2007; 30: 162-72.
- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-9.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.
- The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trials Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- Rosmarakis ES, Falagas ME. Effect of thiazolidinedione therapy on restenosis after coronary stent implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2007; 154: 144-50.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al, on behalf of the PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-80.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865-73.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
- Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones : a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129-36.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen M, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660-1672.
- The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355:1551-62.
- Deedwania P, Barter Ph, Carmena R, et al for the Treating to New targets Investigators. Low-density lipoprotein cholesterol reduction well below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome : the Treating to New targets study. *Lancet* 2006; 368: 919-28.
- Scheen AJ. Does the metabolic syndrome help select patients requiring high statin dose ? *Lancet* 2006; 368: 893-4.