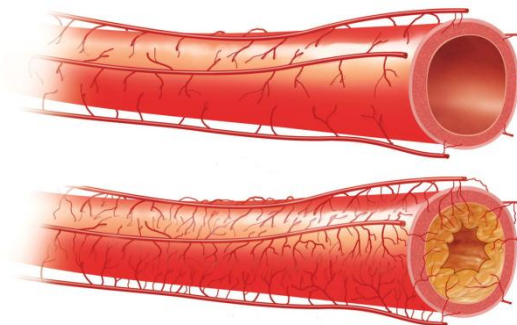




Syndrome Métabolique



I/ Définitions

a) Naissance de la Notion de Syndrome Métabolique



En 1988, Gerald Reaven définit le « *Syndrome X* » comme une association de troubles caractérisant la résistance à l'insuline :

- Intolérance au Glucose
- Hyperinsulinémie
- Hypertriglycéridémie
- HDL ↓
- HTA

→ Risque de maladies cardio-vasculaire ↗



La notion de « Syndrome Métabolique » est née. Sa définition évolua au fil des années.

Par exemple, celle du NCEP (National Cholesterol Education Program) de 2001 correspond à la présence de 3 critères parmi :

- 2 critères cliniques : surpoids de type androïde (abdominal) + HTA
- 3 critères biologiques : Hyperglycémie à jeun + Hypertriglycéridémie + ↓ HDL

b) Définition actuelle

En 2005, l'IDF (*International Diabetes Federation*) propose la définition suivante :

Syndrome Métabolique =

Le Critère Minimal + au moins 2 Facteurs de Risque

Critère Minimal	Obésité Abdominale = Circonférence de la taille >80 cm (♀) ou 94 cm (♂) <u>en France</u> <i>NB</i> : >88 cm (♀) ou 102 cm (♂) <u>aux USA</u>
FdR	Hyperglycémie à jeun : glycémie > 100mg/dL
	Hypertriglycéridémie : TAG >150mg/dL
	↓ HDL-Cholestérol : HDL >50mg/dL (♂) ou 40mg/dL (♀)
	HTA : PA > 130/85 mHg

C'est la définition la plus utilisée en 2012.

Avantages : stratégie simple (mesure du tour de taille facile), sensibilisation du corps médical au problème de l'obésité

Limites : impossibilité d'apprécier véritablement le risque cardiovasculaire (place excessive à la mesure du tour de taille, critères trop dichotomiques,...)

II/ Etiologies et Epidémiologie

a) Etiologies

Les étiologies sont mal connues...

Cause Principale = **Mode de vie inadéquat** :
Alimentation inappropriée, sédentarité et manque
d'activité physique, Alcool

Cause Secondaire = **Facteurs génétiques, héréditaires**



b) Epidémiologie

→ **Syndrome Métabolique** = Prédilection aux **Pathologies Cardiovasculaires** (Infarctus du Myocarde, AVC,...) et au **Diabète de type 2**

1. La prévalence du **Syndrome Métabolique** **↑ avec l'âge** : à 70 ans, on estime que 50% des individus en sont atteints.

Mais ↑ de la prévalence chez les adolescents des pays occidentaux (5 à 6% des adolescents sont touchés) → **prévalence du Diabète de type 2 ↑ chez l'adolescent** (alors qu'en principe, ce type de diabète ne touche que très rarement les individus jeunes)

2. La prévalence du **Syndrome Métabolique** varie aussi avec le **sexe** et l'**ethnie**.

La variation en fonction de l'ethnie dépend de **facteurs génétiques** et surtout de **facteurs sociaux**.

Ex : Les Mexicains ont tendance à être plus minces que les Etats-Uniens mais un Mexicain vivant aux Etats-Unis change son mode de vie et ses chances de développer un Syndrome Métabolique ↑

NB : 25% de la population américaine souffre d'un syndrome métabolique.

NB2 : Les populations dites défavorisées sont davantage touchées.



III/ Mécanismes Physiopathologiques

a) Obésité

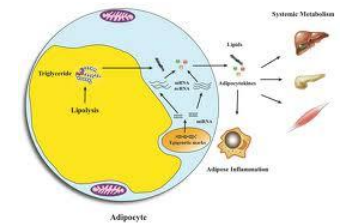
1) Généralités

L'obésité résulte d'un **déséquilibre de la balance apports caloriques / dépenses énergétiques**

Sur le plan biochimique, l'obésité est caractérisée par une **↑ des Acides Gras (AG) circulants**

→ 3 conséquences :

1. **Hypertriglycéridémie**
2. **↑ LDL, ↓ HDL**
3. **Résistance à l'insuline**

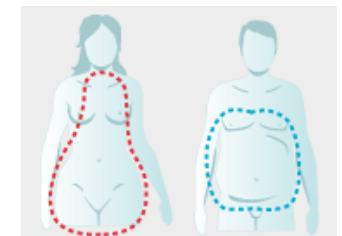


L'obésité un facteur de risque des **maladies cardiovasculaires**, de l'**HTA**, du **diabète de type 2** ; mais aussi du **cancer l'utérus** chez la ♀ et du **cancer du côlon** chez l'♂.

2) Deux formes d'obésité

Il existe 2 types d'obésité :

- l'**obésité androïde** : ♂ +++ (**obésité au niveau abdominal → Pomme**)
- l'**obésité gynoïde** : ♀ +++ (**obésité au niveau des hanches et des fesses → Poire**)



→ C'est l'**obésité androïde** qui est la plus dangereuse +++

Elle est caractérisée par un excès de tissu adipeux **sous-cutané** et **viscéral**. Cette **graisse viscérale** lorsqu'elle est en excès est néfaste pour l'organisme. On peut l'observer notamment lors d'un scanner abdominal.

ATTENTION : La ♀ **ménopausée** est exposée au risque d'**obésité androïde**

3) Appréciation de l'obésité

1. Un outil qui permet d'apprécier la corpulence et éventuellement le niveau d'obésité est l'**IMC = Indice de Masse Corporelle**

$$IMC = \text{Poids(kg)} / \text{Taille}^2(\text{m})$$

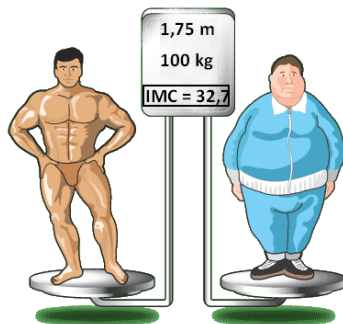
IMC > 30 : Obésité

IMC > 40 : Obésité Morbide → *Traitement Chirurgical*

Avantage : Appréciation du degré d'obésité

Limites : • Ne permet pas d'observer le risque cardiovasculaire

• Un même IMC peut correspondre à des morphologies très ≠



2. En général, on étudie plutôt directement la **graisse viscérale**.

→ Cela peut se faire grâce à un scanner abdominal mais on lui préfère une méthode plus pratique : **la mesure du tour de taille** (+ tour de taille ↗ + graisse viscérale ↗)



Tour de taille > 110 cm → **Risque cardiovasculaire important**

NB : On remarque que l'augmentation du tour de taille est inversement proportionnelle à la sensibilité à l'insuline

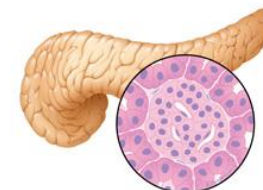
→ + **Tour de taille** ↗ + **sensibilité à l'insuline** ↘

b) Résistance à l'insuline et Diabète de type 2

1) Généralités

Les deux principales hormones intervenant dans la régulation de la glycémie sont :

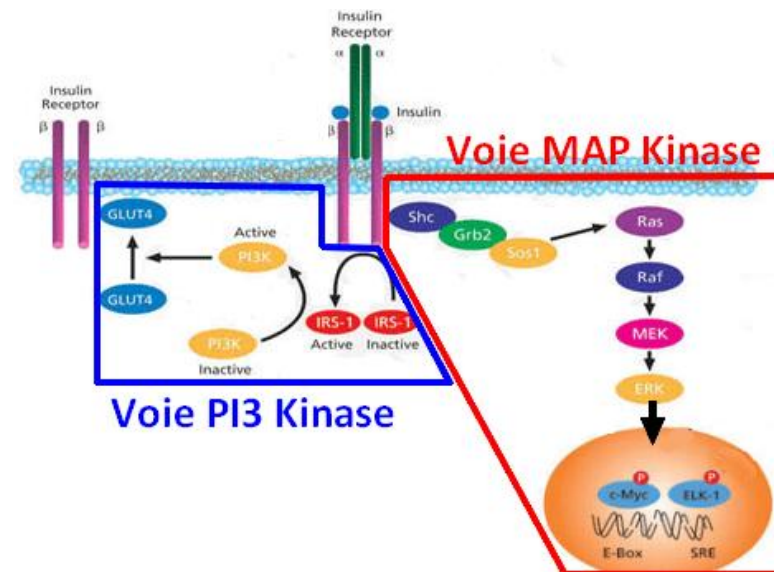
- l'**Insuline** : hormone hypoglycémiante → action sur le foie, le tissu adipeux et les muscles
- Le **Glucagon** : hormone hyperglycémiante → action surtout sur le foie



L'insuline se fixe à des **récepteurs de type Tyrosine Kinase** et déclenche une **cascade de signalisation cellulaire**.

2 voies de signalisation sont activées :

1. **Voie PI3 Kinase** → Actions sur le métabolisme glucidique, lipidique, protéique et la survie via des interactions avec des **protéines cytosoliques**
2. **Voie MAP Kinase** → Actions sur la prolifération et la différenciation via des interactions **au niveau nucléaire**



2) Actions de l'Insuline

1	Captation de Glucose (muscles +++ et TA)	Normoglycémie
2	↗ Glycogénogénèse + Glycolyse ↘ Glycogénolyse + Néoglucogénèse	
3	↘ Lipolyse Adipocytaire	↘ AG circulants
4	↘ VLDL + ↗ HDL	↘ dépôts lipidiques dans les artères
5	Vasodilatation	PA normale

3) Définition de la résistance à l'insuline

La **résistance à l'insuline** correspond à l'**insensibilisation des récepteurs cellulaires à l'insuline**. L'hormone ne peut donc plus exercer correctement son rôle.

NB : On peut « mesurer » la résistance à l'Insuline en maintenant une glycémie constante tout en faisant varier la concentration d'Insuline. On observe la concentration d'Insuline nécessaire pour faire baisser la glycémie.

Etiologies : facteurs environnementaux/sociaux > facteurs génétiques
Elle est globalement causée par l'obésité mais elle l'aggrave en même temps!

4) Conséquences de la résistance à l'insuline

1	↘ Captation de Glucose (muscles +++ et TA)	Hyperglycémie (conséquence principale)
2	↗ Glycogénolyse + Néoglucogénèse ↘ Glycogénogénèse + Glycolyse	
3	↗ Lipolyse Adipocytaire	↗ AG circulants
4	↗ VLDL + ↘ HDL	↗ dépôts lipidiques dans les artères
5	↘ Vasodilatation	HTA

Métabolisme Glucidique :

- ↘ **Captation du Glucose**. Les récepteurs GLUT 4 (insulinodépendants) ne plus exprimés sur la membrane des cellules musculaires et adipocytaires.
- **Le Foie active les voies de la Glycogénolyse et de la Néoglucogénèse**. Puisque seul le Glucagon agit sur les cellules.



Métabolisme Lipidique :

- ↗ **Lipolyse Adipocytaire** → ↗ **AG circulants**
L'insuline n'exerce plus son action inhibitrice sur la Lipolyse Adipocytaire
- **Hypertriglycéridémie**
- ↗ **VLDL**
 - **Effet direct + cercle vicieux** : le **Glucose** n'entre plus assez dans les cellules, il n'est donc plus beaucoup utilisé comme substrat énergétique. Les seuls substrats énergétiques restant sont les **AG** : **Lipolyse adipocytaire** ↗ → **AG circulants** ↗ → **captation des AG par le foie** → **Stimulation de la Synthèse de VLDL** ↗ → **Captation par le Tissu Adipeux** → **Synthèse de nouveaux TAG** → **Lipolyse** → ... **On stimule le métabolisme lipidique +++**
 - L'activité de la **Lipoprotéine lipase** ↘ (enzyme qui dégrade les VLDL dans les vaisseaux) → **VLDL dans le sang** ↗
- ↘ **HDL**
 - Echanges de **Cholestéryl Ester** en provenance des **HDL** contre des **TAG** en provenance des **VLDL** (sous l'action des CETP, voir « Métabolisme du Cholestérol » p.10) → Le Cholestérol estérifié ne rejoint plus le foie grâce aux HDL, il peut aller s'accumuler dans les tissus grâce aux VLDL.
 - **Activité de LCAT** ↘ → Les HDL captent moins de Cholestérol au niveau des tissus (voir « Métabolisme du Cholestérol » p.10)



Au niveau du Tissu Adipeux : On trouve des **adipocytes** et des **macrophages** → Sécrétion de **Leptine** (hormone de la satiété), d'**Adiponectine**, de **TNFα** et d'**IL6** (TNFα et d'IL6 sont des **molécules pro-inflammatoires**)

Action de la Leptine ☹️ : ↗ Lipolyse adipocytaire + ↗ Insulino-résistance
Action de l'Adiponectine 😊 : synergise l'effet de l'Insuline, ↘ Glycémie, ↗ β-oxydation (oxydation des AG → Synthèse des TAG et VLDL ↘)



Obésité = Hypertrophie du TA → **Sécrétion de Leptine** ↗ et **sécrétion d'Adiponectine** ↘ + **Sécrétion de TNFα et d'IL6** → **AG circulants** ↗ + **Inflammation** ↗

NB : Les AG circulants diminueraient la sécrétion d'Insuline (Lipotoxicité au niveau des Ilots de Langerhans)... alors qu'il y a déjà un insulino-résistance !!

5) Diabète de type 2

2 types de diabète :

Diabète de type 1 : Causé par une destruction des cellules β -pancréatiques. Il commence chez l'enfant.

Diabète de type 2 : Dû à la résistance à l'insuline (complication fréquente du syndrome métabolique). Anciennement appelé « Diabète de l'adulte ».



Le **Diabète** est caractérisé par :

- une **hyperglycémie**
- une **hyperlipidémie**

Etiologies : ce sont celles de la résistance à l'insuline avec un rôle prépondérant pour l'**obésité**

Attention !

La plupart des individus en surpoids ne vont pas développer un diabète (15/20%)
MAIS la plupart des diabétiques ont été en surpoids

De la résistance à l'Insuline au Diabète de type 2 :

1. **Insensibilité des récepteurs à l'Insuline**
2. **↗ sécrétion d'Insuline compensatoire**
3. **Epuisement du pancréas → sécrétion d'Insuline ↘**
4. **Hyperglycémie + Hyperlipidémie : Diabète de type 2**
5. **Glucotoxicité + Lipotoxicité au niveau des cellules β -pancréatiques**
6. **Destruction des cellules β -pancréatiques → sécrétion d'Insuline ↘ → Glycémie + Lipidémie ↗ → toxicité → ... Cercle Vicieux !**

NB : Dans le cas d'une résistance à l'insuline, l'↗ de la concentration sanguine d'insuline se traduit par une ↘ de la Glycémie.

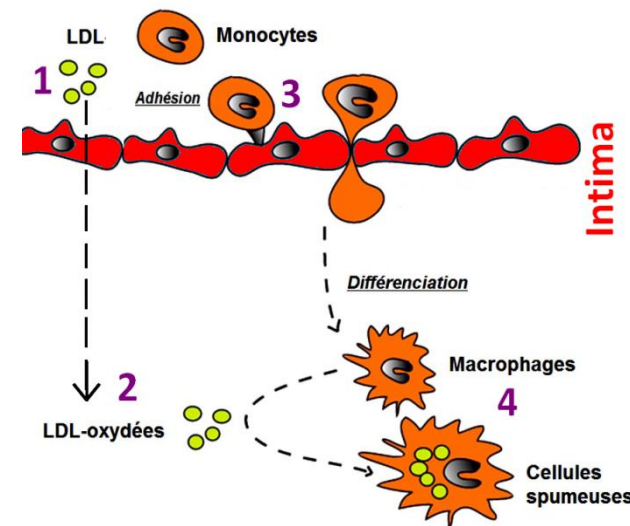
Mais dans les cas les plus sérieux de Syndrome Métabolique compliqué de Diabète de type 2, l'augmentation de l'insulinémie ne provoque plus de ↘ de la glycémie.

c) Risque Cardiovasculaire (risque cardiométabolique)

La **mortalité** par maladie cardiovasculaire est **multipliée par 3,5 ou 4** en cas de Syndrome Métabolique diagnostiqué.

1) Formation de stris lipidiques au sein des vaisseaux

1. Pénétration de **LDL** dans l'intima des vaisseaux
2. **Oxydation des LDL**
3. Recrutement des **monocytes/macrophages** par les LDL-oxydés
4. **Captation des LDL-oxydés** par les macrophages grâce aux récepteurs «scavenger»
 → **macrophages spumeux**



→ Formation d'une **plaque Athérome**

NB :

- L'accumulation des LDL-oxydés dans l'intima des vaisseaux s'accompagne d'une sécrétion de **facteurs prothrombiques** → risque de formation de caillots +++
- Les LDL-oxydés induisent la sécrétion de **Chémokines** dont **MCP-1** par les cellules endothéliales → Recrutement des monocytes et différenciation en macrophages
- Les macrophages sécrètent des **Cytokines** qui stimulent l'apparition de **molécules d'adhésion** à la surface des cellules endothéliales

Les **HDL** luttent contre la formation de plaques d'athéromes :

- Ils **dégraissent les macrophages spumeux** et ramène le **Cholestérol oxydé vers le Foie**.
- Ils **inhibent l'oxydation des LDL**, les **molécules d'adhésion** des macrophages et les **Chémokines (MCP-1)**

2) Causes de l'HTA

La **résistance à l'Insuline** (= insensibilité des récepteurs à l'Insuline) :

- Bloque la **voie PI3 Kinase**.
Cette voie stimule une **NO-Synthase** → **synthèse de NO**
→ **Vasodilatation**
Si la voie est bloqué → **Vasoconstriction**
- Ne bloque pas la **voie MAP Kinase** (*plusieurs autres facteurs sont capables de l'activer*) → **Prolifération cellulaire** (rôle néfaste dans les vaisseaux)



IV/ Traitements

Traitement médical = Traitement du diabète de type 2, de l'hypercholestérolémie, de l'HTA,...

Traitement non médical +++ = Changement de mode de vie (sport, tabac,...), de l'alimentation, ...

*Ex : Une perte de **10% seulement** du poids chez l'obèse (environ 10-15kg) se traduira surtout par une diminution de graisse viscérale*
→ **Réduction +++ du risque cardiovasculaire**

