

VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

NE PAS NÉGLIGER LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

SCHÉEN AJ (1), LUYCKX FH (2), ESSER N (1, 3), PAQUOT N (1, 3)

RÉSUMÉ : Le concept de «syndrome métabolique» a été mis en avant de la scène au début des années 2000 dans la littérature internationale, mais cet intérêt semble s'être quelque peu estompé au cours des dernières années. Il convient cependant de ne pas négliger cette constellation de facteurs de risque cardiovasculaire qui, pris individuellement, ne paraissent guère problématiques, mais qui, lorsqu'ils co-existent chez une même personne, augmentent sensiblement le risque de morbi-mortalité. Cette vignette clinique a pour but d'attirer l'attention sur l'importance de la recherche d'un syndrome métabolique dans la pratique clinique.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Facteur de risque cardiovasculaire - Obésité abdominale - Syndrome métabolique*

DON'T NEGLECT METABOLIC SYNDROME

SUMMARY : The concept of «metabolic syndrome» was brought to the forefront in the early 2000s in international literature, but this interest seems to have faded somewhat in recent years. However, this constellation of cardiovascular risk factors should not be neglected. Taken individually, they hardly seem problematic, but when they are present within the same individual, they significantly increase the risk of cardiovascular morbidity and mortality. This clinical vignette aims to draw attention to the usefulness of the search for metabolic syndrome in clinical practice.

KEYWORDS : *Abdominal obesity - Cardiovascular risk factor - Metabolic syndrome - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

La dénomination «syndrome» est issue du grec ancien, composé de *sun* (avec) et *dromos* (course). Étymologiquement, syndrome signifie donc «conjonction» ou encore une «réunion d'éléments distincts». En médecine, le syndrome se définit comme un ensemble de symptômes ou de signes cliniques constituant une entité qui caractérise, le plus souvent, un état considéré comme pathologique. Cependant, un syndrome peut également comprendre un ensemble d'anomalies qu'un patient est susceptible de présenter simultanément, correspondant à des écarts à la norme qui ne sont pas nécessairement pathologiques *stricto sensu*. Cette nuance semble assez bien se rapprocher de ce que l'on appelle le «syndrome métabolique» (MetS pour «Metabolic Syndrome»).

Au début des années 2000, le concept de MetS était très en vogue, d'une part, en raison de sa forte prévalence dans la population des pays occidentaux industrialisés, exposée à une progression de l'excès de poids et de l'obésité (1), d'autre part, en raison de la démonstration de son association épidémiologique avec un risque accru de morbi-mortalité cardiovasculaire (2-4). Si le MetS est un peu moins présent à l'avant-plan de la scène actuellement, il n'en

demeure pas moins un concept intéressant pour le médecin dans la pratique clinique.

Le but de cette vignette est de rappeler quelques éléments-clés permettant de penser au MetS et d'insister sur les raisons de s'y intéresser.

HISTOIRE CLINIQUE

Un homme de 40 ans consulte son médecin généraliste pour un contrôle de sa pression artérielle car le médecin du travail l'a trouvée un peu haute. À cette visite, l'analyse d'urine n'avait pas montré de glucosurie ni de protéinurie à la bandelette réactive. Au cabinet du généraliste, la pression artérielle systolo-diastolique est confirmée modérément accrue à 145/90 mmHg. Il semble que le père était également hypertendu et qu'il présentait, en outre, un diabète de type 2. Quant au patient, il n'a aucun antécédent médical à signaler et ne prend aucun médicament. Il présente, cependant, un excès pondéral avec un indice de masse corporelle à 29 kg/m² (N : < 25) et un tour de taille accru à 98 cm (N : < 94). Le reste de l'examen clinique apparaît sans particularités. Une prise de sang de dépistage est réalisée à jeun. Elle montre une glycémie légèrement augmentée à 104 mg/dL (N : 60-100), une insulïnémie également accrue à 20 mUI/L (N : 0-15), un cholestérol total normal haut à 180 mg/dL (N : < 190), mais avec un cholestérol HDL abaissé à 35 mg/dL (N > 40) et des triglycérides à jeun élevés à 200 mg/dL (N : < 175). La fonction rénale est normale avec une créatininémie à 0,90 mg/dL (débit de filtration glomérulaire estimé à 88 ml/min/1,73 m²) et l'ionogramme est correct. L'acide urique est légèrement accru à 8 mg/dL (N : 3,5-7,2). La TSH est normale.

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Chimie clinique, CHU Liège, Belgique.

(3) Laboratoire d'Immunométabolisme et Nutrition, GIGA-I3, ULiège, Belgique.

Les tests hépatiques sont modérément perturbés avec des TGO à 50 U/L (N : 16-44), des TGP à 85 U/L (N : 10-68) et des gamma-GT dans les normes hautes à 65 U/L (N : 12-68). À noter que le patient ne boit de l'alcool que très occasionnellement. Par contre, il fume 10-15 cigarettes par jour et est très sédentaire, y compris dans son travail d'employé de bureau. Un électrocardiogramme se révèle normal, avec, en particulier, l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche. Le médecin généraliste ne prescrit pas un traitement anti-hypertenseur d'emblée, mais donne des conseils diététiques pour perdre du poids, propose d'augmenter l'activité physique et recommande d'arrêter de fumer. Un contrôle en consultation est prévu deux mois plus tard.

QUESTIONS POSÉES

- 1) Quels sont les critères cliniques et biologiques pour définir le MetS ?
- 2) Quelles sont les principales raisons pour ne pas négliger le MetS ?
- 3) Quelles sont les autres anomalies d'intérêt communément associées au MetS ?

RÉPONSES PROPOSÉES

1) QUELS SONT LES CRITÈRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES POUR DÉFINIR LE METS ?

Plusieurs définitions ont été proposées pour caractériser le MetS, avec quelques divergences selon la définition retenue, comme déjà discuté dans deux articles de la revue en 2003 (2) et en 2006 (3). En 2009, plusieurs sociétés scientifiques internationales relatives à la diabétologie, la cardiologie, l'athérosclérose et l'obésité se sont accordées pour proposer une définition commune (5). Depuis lors, c'est cette définition qui prévaut. Les critères cliniques et

biologiques à prendre en compte sont repris dans le **Tableau I**. Le diagnostic de MetS est retenu lorsque au moins trois critères sont atteints parmi les cinq considérés. Il est intéressant de noter que les paramètres lipidiques ne comprennent pas le classique facteur de risque cardiovasculaire (CV) qu'est le cholestérol LDL, mais bien ce que certains appellent la «dyslipidémie athérogène» représentée par une combinaison «hypertriglycémie-cholestérol HDL abaissé» (6). En pratique, tout patient présentant un excès de poids et *a fortiori* une obésité, surtout si la distribution de la graisse prédomine au niveau abdominal, devrait être évalué à la recherche d'un MetS (7).

2) QUELLES SONT LES PRINCIPALES RAISONS POUR NE PAS NÉGLIGER LE METS ?

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les personnes porteuses d'un MetS présentent un risque accru de morbidité et de mortalité CV. Dans une revue systématique de 2010, comportant 87 études pour un total de 951.083 patients, le MetS était associé à plus d'un doublement de la morbi-mortalité CV et à une augmentation de 1,5 fois de la mortalité toute cause : maladie CV (risque relatif [RR] : 2,35; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 2,02- 2,73); mortalité CV (RR : 2,40; 1,87-3,08); mortalité toute cause (RR : 1,58; 1,39-1,78), infarctus du myocarde (RR : 1,99; 1,61-2,46); accident vasculaire cérébral (RR : 2,27; 1,80-2,85). De façon intéressante, les patients avec un MetS, mais sans diabète, gardaient un risque CV significativement augmenté (8).

Malgré ces observations, l'intérêt pour le MetS s'est quelque peu estompé après les années 2015. Une des raisons, sans doute, est qu'il n'existe pas de médicament qui traite l'ensemble des anomalies du MetS. Dès lors, il n'y a pas d'essai clinique d'intervention qui ait apporté la preuve en termes d'«Evidence-Based Medicine» (EBM, médecine factuelle) que le

Tableau I. Critères proposés pour le diagnostic de syndrome métabolique (présent si au moins trois items sur cinq positifs). Adapté de (5).

Mesure	Critères
Augmentation du tour de taille	Variable selon le pays et l'ethnie (*)
Élévation des triglycérides (ou traitement)	≥ 150 mg/dL
Diminution du cholestérol HDL	< 40 (H) ou 50 (F) mg/dL
Élévation de la pression artérielle (ou traitement)	≥ 130/85 mmHg
Élévation de la glycémie à jeun (ou traitement)	≥ 100 mg/dL

(*) Européens : ≥ 94 (H) ou 80 (F) cm. H : homme. F : femme. HDL: «High-Density Lipoprotein»

traitement du MetS permette d'améliorer significativement le pronostic des patients qui en sont atteints. Ce constat de carence contraste avec les nombreuses preuves apportées par la correction de facteurs de risque classiques, en particulier l'hypercholestérolémie, avec les essais contrôlés plaidant pour l'utilisation des statines, ou encore l'hypertension artérielle avec, notamment, les bénéfices démontrés avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (9).

L'intérêt principal de mise en évidence d'un MetS est d'attirer l'attention du praticien sur une constellation d'anomalies, qui, prises isolément, pourraient être considérées comme mineures, et donc négligées, alors que leur co-existence chez un même individu confère un risque CV non négligeable. La mise en évidence d'un MetS doit inciter le clinicien à proposer d'emblée des modifications du style de vie, à savoir une alimentation mieux équilibrée et la pratique régulière d'une activité physique (en plus de l'arrêt du tabagisme, le cas échéant). En effet, ces mesures hygiéno-diététiques sont à même d'améliorer simultanément l'ensemble des anomalies figurant dans le MetS : l'adiposité abdominale, l'élévation de la pression artérielle, l'hyperglycémie, ou encore la dyslipidémie athérogène (triglycérides élevés et cholestérol HDL abaissé). Même si chaque amélioration peut être considérée comme relativement modeste, la combinaison de ces effets favorables sur plusieurs facteurs de risque CV peut, sans doute, conduire à améliorer significativement le pronostic et à limiter le recours ultérieur à des médicaments traitant spécifiquement chaque anomalie.

Un autre intérêt concerne la population avec un diabète de type 2 où une forte proportion de patients présente, outre une hyperglycémie avérée, un MetS. Cette observation implique que le praticien doit éviter de se focaliser uniquement sur le contrôle de la glycémie, mais doit plutôt prendre en charge le patient dans sa globalité, ciblant tous les facteurs de risque associés notamment à l'obésité abdominale (10). L'importance du contrôle du poids, en plus de l'hyperglycémie, a été mise en exergue dans le dernier consensus de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (11).

3) QUELLES SONT LES AUTRES ANOMALIES D'INTÉRÊT COMMUNÉMENT ASSOCIÉES AU METS ?

Si le MetS est défini par la présence d'au moins trois parmi cinq anomalies (Tableau 1), il présente également l'intérêt d'être souvent associé à plusieurs autres perturbations fréquentes qui péjorent le pronostic des patients.

Par souci de concision, nous n'en mentionnons que trois dans cette vignette.

La première anomalie est la présence d'une inflammation de bas grade (silencieuse) associée à l'obésité abdominale, plus particulièrement à la graisse viscérale (12). Le biomarqueur de cette inflammation le plus usité en pratique clinique est l'augmentation de la C-réactive protéine hautement sensible (hsCRP). Plusieurs études ont montré une association entre le MetS et une élévation de la hsCRP, les deux pouvant contribuer à accroître le risque CV (13, 14). Il faut cependant noter que les résultats d'une étude de randomisation mendélienne ne plaident pas pour une relation réellement causale (mais plutôt pour une simple association) entre le MetS et l'élévation de la hsCRP (15).

La deuxième anomalie est la présence d'une stéatose (foie gras) qui peut évoluer vers une stéatohépatite, voire une cirrhose. Ces complications sont connues sous les acronymes NAFLD («Non-Alcoholic Fatty Liver Disease») et NASH («Non-Alcoholic SteatoHepatitis») (16). Les sociétés internationales ont maintenant proposé d'utiliser plutôt l'acronyme MAFLD pour «Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease» et, encore plus récemment, MASLD pour «Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease» (17). Il existe des liens évidents entre le MetS et la MAFLD, l'obésité abdominale jouant un rôle clé dans ces deux anomalies (18). Par ailleurs, la MAFLD est associée avec un risque accru de maladies CV (19, 20). La première approche clinique est le dosage des marqueurs biologiques indicateurs d'une MASLD, à savoir une augmentation des TGP (alanine aminotransférase, ALT) supérieure à celle des TGO (aspartate aminotransférase, AST) (dans l'alcoolisme, c'est plutôt l'inverse). En cas de doute, une échographie hépatique peut être proposée pour préciser la sévérité de cette stéatose. Cet examen n'est pas le plus discriminant, mais il a l'avantage, en première intention d'être aisément accessible et peu coûteux. Chez certains patients avec MetS, la MASLD peut même progresser jusqu'à un stade de fibrose avancé qui peut être dépisté par une augmentation du «fibrosis-4 index» (FIB-4) ou du «NAFLD fibrosis score» (NFS) (21). Ces deux évaluations sont dérivées de paramètres cliniques et biologiques aisément accessibles en clinique : âge, TGO, TGP, plaquettes pour le FIB-4 et âge, indice de masse corporelle, glycémie, TGO, TGP, plaquettes et albumine pour le NFS. Le FIB-4 a été montré être associé, de façon indépendante, à une augmentation du risque d'accidents CV majeurs (22).

La troisième anomalie est la présence d'une hyperuricémie, connue de longue date pour être

associée à une obésité abdominale (appelée jadis androïde) (23). L'hyperuricémie est également considérée comme un facteur de risque CV (24), certes relativement mineur (25), mais avec un effet dose-réponse (26). Le dosage de l'uricémie devrait donc faire également partie du bilan de base d'un patient suspect de présenter un MetS.

CONCLUSION

La prévalence du MetS est particulièrement élevée chez les personnes en surpoids ou obèses et chez les patients présentant un diabète de type 2. Le MetS est associé à un risque accru de morbi-mortalité CV. Le praticien se doit de rechercher cette constellation de facteurs de risque CV et de sensibiliser les patients atteints de ce MetS vis-à-vis d'un risque augmenté. Le premier traitement doit consister en un renforcement de toutes les mesures dites hygiéno-diététiques, combinant un renforcement du régime alimentaire visant à perdre du poids, une augmentation de l'activité physique et un arrêt du tabagisme. C'est la démarche qui a été proposée dans le cas clinique présenté.

BIBLIOGRAPHIE

- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev* 2015;**16**:1-12.
- Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique: définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liege* 2003;**58**:479-84.
- Scheen AJ, Luyckx FH, Lefèbvre PJ. Comment j'explore... le syndrome métabolique par sa nouvelle définition dite de «consensus». *Rev Med Liege* 2006;**61**:48-52.
- Scheen AJ. Le syndrome métabolique : physiopathologie et traitement. In: Kulbertus H, Van Mieghem W, éditeurs: *Athérosclérose Athéromatose*. 1^{ère} éd. Lubbeek: Transmed Medical Communications; 2006. p161-90.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;**20**:1640-5.
- Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, et al. Evaluation and management of atherogenic dyslipidemia: beyond low-density lipoprotein cholesterol. *CMAJ* 2001;**165**:1331-3.
- De Flines J, Rorive M, Esser N, et al. Mise au point d'un patient consultant pour obésité. *Rev Med Liege* 2013;**68**:148-53.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1113-32.
- Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227-37..
- Scheen AJ, Van Gaal LF. Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique: plaider pour une prise en charge globale. *Rev Med Liege* 2005;**60**:566-71.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;**65**:1925-66.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammasome NLRP3 et graisse viscérale. *Rev Med Liege* 2014;**69**:57-61.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;**107**:391-7.
- Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:182-9.
- Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet* 2005;**366**:1954-9.
- Scheen AJ, Luyckx FH, Esser N, et al. Stéatohépatite non alcoolique (NASH) : un modèle d'inflammation métabolique («métaflammation»). *Rev Med Liege* 2022;**77**:316-22.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;**78**:1966-86.
- Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2021;**32**:500-14.
- Wen W, Li H, Wang C, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;**13**:934225.
- Badmus OO, Hinds TD, Jr., Stec DE. Mechanisms linking metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) to cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2023;**25**:151-62.
- Schreiner AD, Zhang J, Durkalski-Mauldin V, et al. Advanced liver fibrosis and the metabolic syndrome in a primary care setting. *Diabetes Metab Res Rev* 2021;**37**:e3452.
- Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, et al. Fibrosis-4 index can independently predict major adverse cardiovascular events in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2022;**117**:453-61.
- Vague P. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;**4**:20-34.
- Schils R, Krzesinski J-M. La vignette thérapeutique de l'étudiant. Hyperuricémie et risque potentiel de pathologie cardiovasculaire et rénale. *Rev Med Liege* 2016;**71**:262-8.
- Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;**16**:207.
- Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;**19**:218.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be