



# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques<sup>MD</sup>

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## Le syndrome métabolique : Un problème croissant

Par MARC ALLARD, M.D. et GORDON MOE, M.D.

Le syndrome métabolique est devenu un problème médical fréquemment débattu et un sujet d'intérêt croissant pour les chercheurs et l'industrie pharmaceutique. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons le concept de syndrome métabolique et les diverses définitions utilisées pour le diagnostiquer et nous décrivons les facteurs de risque associés à son apparition ainsi que les mécanismes proposés liés à ces facteurs de risque métaboliques. Enfin, nous présentons les lignes directrices actuelles pour la prise en charge des patients atteints du syndrome métabolique, ainsi que les nouvelles pharmacothérapies potentielles qui pourraient être disponibles à l'avenir.

### Qu'est-ce que le syndrome métabolique?

Le syndrome métabolique est une expression courante utilisée pour décrire un groupe de facteurs de risque métaboliques survenant chez un sujet pour des raisons autres que uniquement le hasard. La prévalence de ce groupe de facteurs de risque cardiovasculaires (CV) est devenue beaucoup plus élevée dans la population générale et est associée à une sédentarité croissante au sein de nos sociétés et à une épidémie d'obésité et de diabète dans le monde<sup>1</sup>. Nous vous présentons ci-dessous les caractéristiques typiques de ce syndrome :

- Insulinorésistance
- Obésité centrale
- Dyslipidémie athérogène
- Hypertension

On reconnaît maintenant qu'il existe de nombreuses autres pathologies et manifestations associées à ce syndrome, telles que la maladie rénale, une élévation des marqueurs inflammatoires et le syndrome des ovaires polykystiques (tableau 1). Étant donné que de nombreuses composantes du syndrome sont des facteurs de risque CV bien connus, il n'est pas surprenant que les sujets atteints du syndrome métabolique présentent un risque 5 fois plus élevé de cardiopathie athéroscléreuse précoce<sup>2</sup>.

Bien que le concept de « syndrome métabolique » ne soit connu que depuis la décennie passée, des composantes de ce syndrome ont été décrites il y a près d'un siècle. Les appellations antérieures utilisées pour décrire cette pathologie incluent le syndrome X<sup>3</sup>, le syndrome d'insulinorésistance<sup>4</sup>, la taille hypertriglycéridémique et le « quartet mortel »<sup>5</sup>. Le D<sup>r</sup> E. Kylin a été l'un des premiers médecins à décrire les caractéristiques du syndrome. En 1923, il a décrit la coexistence de l'hypertension, du diabète et de l'hyperuricémie et a proposé qu'un mécanisme commun soit responsable du développement de ces affections<sup>7</sup>. Quelques années plus tard, Vague a décrit pour la première fois une association entre l'adiposité tronculaire (phénotype androïde) et le développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose<sup>8</sup>. En 1988, Gerald M. Reaven a émis l'hypothèse que l'insulinorésistance était le facteur étiologique commun dans ce groupe de troubles métaboliques et l'a appelé « le syndrome X »<sup>4</sup>. Il a également souligné que ces patients présentaient un risque accru d'athérosclérose.

### Le diagnostic du syndrome métabolique

Au cours de ces dernières années, différents critères ont été proposés pour diagnostiquer le syndrome métabolique, comme cela est illustré dans le tableau 2. Bien que ces définitions aient toutes des éléments similaires qui incluent des paramètres pour l'obésité, l'hypertension, la dyslipidémie et la diminution de la tolérance au glucose, il existe des différences significatives entre elles. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été le premier groupe à définir formellement le syndrome en 1988<sup>9</sup>. À l'instar de la définition du Groupe européen d'étude de l'insulinorésistance (EGIR)<sup>10</sup> et de l'American Academy of Clinical Endocrinologists (AACE)<sup>11</sup>, la définition de l'OMS précise que les patients

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Abdul Al-Hesayen, MD  
Luigi Casella, MD  
Thierry Charron, MD  
Asim Cheema, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD (chef)  
Arnold Pinter, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD  
Bradley H. Strauss, MD

### Hôpital St. Michael

30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY  
OF TORONTO



**Tableau 1 : Caractéristiques additionnelles associées au syndrome métabolique<sup>24</sup>**

<b>Habitudes de vie</b>	
• Tabagisme	• Sédentarité
<b>Lipoprotéines</b>	
• Taux accru d'apo B	• Taux réduit d'apo A-1
• Petites particules denses de LDL et de HDL	• Taux accru d'apo C-111
<b>Prothrombotiques</b>	
• Taux accru de fibrinogène	
• Taux accru d'inhibiteur 1 de l'activateur de plasminogènes	
• Viscosité accrue	
<b>Marqueurs de l'inflammation</b>	
• Numération accrue de globules blancs	
• Taux accru d'interleukine 6	
• Taux accru de facteur de nécrose tumorale- $\alpha$	
• Taux accru de résistine	
• Taux accru de protéine C réactive	
• Taux réduit d'adiponectine	
<b>Vasculaires</b>	
• Microalbuminurie	
• Taux accru de diméthylarginine asymétrique	
<b>Autres</b>	
• Taux accru d'acide urique	
• Taux accru d'homocystéine	
• Stéatohépatite non alcoolique	
• Syndrome des ovaires polykystiques	
• Apnée obstructive du sommeil	

doivent montrer des signes d'insensibilité à l'insuline pour répondre aux critères qu'ils ont établi pour le syndrome métabolique. Contrairement à la définition de l'OMS qui inclut les patients atteints de diabète manifeste, les deux

**Tableau 3 : Nouveaux critères pour le diagnostic clinique du syndrome métabolique<sup>14</sup>**

Mesure (la présence de 3 des 5 paramètres indique un diagnostic de syndrome métabolique)	Valeurs limites catégoriques
Large tour de taille*†	≥102 cm (≥ 40 po) chez les hommes ≥ 88 cm (≥ 35 po) chez les femmes
Taux élevé de triglycérides	≥150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L) ou sous pharmacothérapie en raison d'un taux élevé de TG
Taux réduit de C-HDL	<40 mg/dL (1,03 mmol/L) chez les hommes <50 mg/dL (1,3 mmol/L) chez les femmes ou sous pharmacothérapie en raison d'un taux réduit de C-HDL‡
Tension artérielle élevée	TA systolique ≥130 mm Hg ou TA diastolique ≥ 85 mm Hg ou sous traitement antihypertenseur chez un patient ayant des antécédents d'hypertension
Taux élevé de glucose à jeun	≥100 mg/dL (5,6 mmol/L) ou sous pharmacothérapie en raison d'un taux élevé de glucose

\* Pour mesurer le tour de taille, localiser le sommet de la crête iliaque. Placer un ruban à mesurer sur un plan horizontal autour de l'abdomen au niveau de la crête iliaque. Avant de lire les mesures sur le ruban à mesurer, s'assurer que le ruban est ajusté mais ne serre pas trop la taille et est parallèle au sol. La mesure est prise à la fin d'une expiration normale.

† Chez certains adultes américains d'origine non asiatique (p. ex., Blancs, Noirs, Hispaniques) ayant un tour de taille légèrement accru (p. ex. 94-101 cm [37-39 po] chez les hommes et 80-87 cm [31-34 po] chez les femmes), la contribution génétique à l'insulinorésistance est forte et une modification de leurs habitudes de vie devraient leur être bénéfique, comme pour les hommes présentant une augmentation catégorique du tour de taille. Une valeur limite plus basse pour le tour de taille (p.ex. ≥90 cm [35 po] chez les hommes et ≥80 cm [31 po] chez les femmes) est appropriée pour les Américains d'origine asiatique.

‡ Les fibrates et l'acide nicotinique sont les médicaments les plus fréquemment utilisés dans les cas de taux élevés de TG et de taux réduits de C-HDL. On présume que les patients prenant l'un de ces médicaments ont un taux élevé de TG.

dernières définitions ne s'appliquent pas aux patients qui ont déjà développé un diabète de type 2.

D'autres critères ont été proposés qui ne nécessitent pas la présence d'une insensibilité à l'insuline pour diagnostiquer le

**Table 2: Critères antérieurs proposés pour le diagnostic clinique de syndrome métabolique<sup>14</sup>**

Mesure clinique	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	Aucune
Insulinorésistance	DTG, GJA, DT2 ou sensibilité réduite à l'insuline*, plus 2 des caractéristiques suivantes	Insuline plasmatique > 75 <sup>e</sup> percentile plus 2 des caractéristiques suivantes	Aucune Mais 3 des 5 caractéristiques suivantes	DTG ou GJA plus l'un quelconque des caractéristiques suivantes d'après le jugement du clinicien	Aucune
Poids corporel	Homme : ratio taille/hanche >0,90; femmes ratio taille/hanche > 0,85 et/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	TT ≥94 cm chez les hommes ou ≥80 cm chez les femmes	TT ≥102 cm chez les hommes ou ≥ 88 cm chez les femmes <sup>1</sup>	IMC ≥25 kg/m <sup>2</sup>	TT accru (population spécifique) plus 2 des caractéristiques suivantes
Lipides	TG ≥150 mg/dL et/ou C-HDL < 35 mg/dL chez les hommes ou < 39 mg/dL chez les femmes	TG ≥150 mg/dL et/ou C-HDL < 39 mg/dL chez les hommes ou les femmes	TG ≥150 mg/dL C-HDL <40 mg/dL chez les hommes ou <50 mg/dL chez les femmes	TG ≥150 mg/dL et C-HDL <40 mg/dL chez les hommes ou <50 mg/dL chez les femmes	TG ≥150 mg/dL ou sous Tx antihypertenseur HDL-C <40 mg/dL chez les hommes ou <50 mg/dL chez les femmes
Tension artérielle	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg ou sous Tx anti-hypertenseur	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	TA systol. ≥130 mm Hg ou TA diast. ≥85 mm Hg ou sous Tx antihypert.
Glycémie	DTG, GJA ou DT2	DTG ou GJA (mais non le diabète)	>110 mg/dL (inclut le diabète)‡	DTG ou GJA (mais non le diabète)	≥100 mg/dL (inclut le diabète)
Autre	Microalbuminurie			Autres caractéristiques de l'insulinorésistance§	

Le DT2 signifie le diabète de type 2; TT = tour de taille; IMC = indice de masse corporelle; TG = triglycérides.

\* Sensibilité à l'insuline mesurée dans des conditions euglycémiques hyperinsulinémiques, apport de glucose au-dessous du quartile le plus bas pour la population de base à l'étude.

† Certains patients de sexe masculin peuvent développer des facteurs de risque métaboliques multiples lorsque leur tour de taille n'est que légèrement accru (p. ex. 94 à 102 cm [37 à 39 po.]) Chez ces patients, la contribution génétique à l'insulinorésistance peut être forte. Une modification de leurs habitudes de vie devrait leur être bénéfique, comme pour les hommes présentant une augmentation catégorique de leur tour de taille.

‡ Selon la définition 2001, une glycémie à jeun ≥110 mg/dL (6,1 mmol/L) est élevée. Cette valeur a été modifiée en 2004 à ≥100 mg/dL (5,6 mmol/L) conformément à la définition mise à jour d'une GJA de l'American Diabetes Association.

§ Inclut les antécédents familiaux de diabète de type 2, le syndrome des ovaires polykystiques, la sédentarité, l'âge avancé et les groupes ethniques sensibles au diabète de type 2.

syndrome métabolique, incluant les définitions du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)<sup>12</sup> et de la Fédération internationale du diabète (FID)<sup>13</sup>. Bien que le NCEP ATP III permette la présence de 3 des 5 critères diagnostiques, la FID requiert la présence d'obésité centrale en plus de 2 autres critères. De plus, la FID a recommandé différentes mesures du tour de taille pour définir l'obésité abdominale sur la base de l'origine ethnique. Par exemple, pour les sujets d'origine européenne, on devrait utiliser un tour de taille  $\geq 94$  cm chez les hommes et  $\geq 80$  cm pour les femmes pour définir l'obésité abdominale. Pour les populations asiatiques (excluant les Japonais), on devrait utiliser une valeur seuil de tour de taille de  $\geq 90$  cm et de  $\geq 80$  cm pour les hommes et les femmes, respectivement. Pour les patients japonais, la Fédération recommande d'utiliser un tour de taille  $\geq 85$  cm pour les hommes et  $\geq 90$  cm pour les femmes.

L'American Heart Association (AHA) et le National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ont publié de nouveaux critères pour le diagnostic du syndrome métabolique fondés principalement sur la définition du NCEP ATP III, avec quelques modifications mineures (tableau 3)<sup>14</sup>. La principale différence est le seuil plus bas établi pour la diminution du taux de glucose au jeun. Par conséquent, en utilisant cette définition, les patients répondent aux critères du syndrome métabolique si 3 des 5 critères sont présents. Cette définition présente un inconvénient pour les sujets d'origine asiatique ou pour les patients atteints d'autres affections associées au syndrome métabolique (tableau 3) non incluses dans la définition standard (p. ex. syndrome des ovaires polykystiques, taux élevé de protéine C réactive  $> 3$  mg/L, foie gras, taux élevé de l'apo B total). Si ces sujets présentent un tour de taille légèrement plus élevé (94-101 cm pour les hommes, 80-87 cm pour les femmes) et 2 critères ATP III additionnels de risque, on devrait envisager de les traiter comme les sujets présentant 3 facteurs de risque ATP III.

### La prévalence du syndrome métabolique et l'obésité

Étant donné l'absence de définition universellement acceptée du syndrome métabolique, les estimations de sa prévalence varient. Une revue détaillée a rapporté que la prévalence pour les hommes était aussi faible que 8 % en Inde et aussi élevée que 24 % aux États-Unis<sup>15</sup>. Pour les femmes, on a également noté une variation marquée de la prévalence, allant d'un taux aussi faible que 7 % en France à un taux aussi élevé que 43 % en Iran.

Les données provenant de la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indiquent que la prévalence du syndrome métabolique tel que défini par l'ATP III est de 22 % aux États-Unis<sup>16</sup>. Les Mexicains-Américains présentaient le risque le plus élevé, avec une prévalence ajustée en fonction de l'âge de 31,9 %. De plus, cette enquête illustre que cette maladie est associée au vieillissement, plus de 40 % des sujets âgés de plus de 60 ans répondant aux critères du syndrome métabolique. Bien que datant légèrement, les données des enquêtes sur la santé cardiaque des Canadiens et des Canadiennes entre 1986 et 1992 ont été analysées et l'on a estimé que la prévalence du syndrome métabolique était de 14,4 % en utilisant la définition de l'ATP III<sup>17</sup>. La prévalence significativement élevée du syndrome métabolique observée dans la population autochtone où un

taux aussi élevé que 43,4 % d'adultes autochtones répondant aux critères de cette affection est particulièrement préoccupante<sup>18</sup>.

La raison majeure de la prévalence accrue de ce syndrome est peut-être le taux rapidement en hausse de l'obésité observé dans la population générale. On estime que  $> 1$  milliard d'adultes présentent un surpoids et 300 millions de personnes dans le monde sont obèses<sup>19</sup>. Une tendance alarmante à l'augmentation de l'obésité a été observée aux États-Unis où elle est passée de 12,8 % entre 1962 et 1964 à 32 % entre 1988 et 1992<sup>20</sup>. Cette tendance a également été observée au Canada où le taux d'obésité a plus que doublé entre 1985 et 1998, augmentant de 5,6 % à 14,8 %, respectivement<sup>21</sup>. En 2004, 5,5 millions de Canadiens, représentant près d'un quart de la population, étaient obèses, avec un chiffre additionnel de 8,6 millions de Canadiens qui présentaient un surpoids<sup>22</sup>. La situation chez les enfants et les adolescents est particulièrement préoccupante, le nombre d'enfants obèses ayant triplé au cours des 25 dernières années, pour atteindre actuellement un taux d'obésité de 8 %<sup>23</sup>. Le régime alimentaire et l'inactivité sont deux des principaux facteurs de cette tendance croissante à l'obésité observée au Canada et dans les autres régions du monde.

### La pathogenèse de la maladie

Jusqu'à présent, on n'a pas élucidé la pathogenèse de ce syndrome. Par conséquent, il est possible que ce syndrome représente un groupe de facteurs de risque qui ne sont pas associés. Ou bien, certains avanceront qu'il existe un mécanisme sous-jacent commun que l'on n'a pas entièrement élucidé.

L'hypothèse la plus universellement acceptée pour ce qui est de la pathogenèse du syndrome métabolique est le développement d'une insulino-résistance<sup>24</sup>. En raison de la surabondance du tissu adipeux viscéral, il existe un excès d'acides gras libres circulants qui créent une insulino-résistance dans les tissus sensibles tels que le foie et le muscle. Cette relation entre l'adiposité viscérale et la sensibilité à l'insuline a été démontrée chez les êtres humains<sup>25</sup>. Dans cette étude de 22 femmes en bonne santé, on a observé que la sensibilité à l'insuline diminuait de façon linéaire avec l'augmentation de la graisse abdominale centrale. Cette observation illustre comment certains sujets ayant un poids corporel normal – mais un taux accru de graisse viscérale centrale – peuvent être « métaboliquement obèses ».

Dans le passé, on pensait que le tissu adipeux était un organe inerte. Cependant, on reconnaît actuellement que le tissu adipeux viscéral est métaboliquement actif, sécrétant de nombreuses cytokines. Par exemple, on a démontré que des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine 6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et la protéine C réactive, sont produites par le tissu adipeux viscéral et qu'elles peuvent contribuer à l'état d'insulino-résistance<sup>26,27</sup>. De plus, il y a une régulation négative de l'adiponectine, une cytokine anti-inflammatoire, à partir du tissu adipeux viscéral chez les patients atteints du syndrome métabolique<sup>28</sup>. Cela explique l'association bien documentée entre ce syndrome et l'inflammation<sup>29</sup>. L'impact combiné d'un taux accru d'acides gras libres circulants, d'une inflammation accrue et d'une hyperinsulinémie contribue probablement au développement de la dyslipidémie athérogène et de l'hypertension observées dans cette affection<sup>24</sup>.

## Le syndrome métabolique et le risque CV

De nombreuses études<sup>2,30-32</sup> ont montré que les sujets atteints du syndrome métabolique présentent un risque accru de développer une maladie CV athéroscléreuse. Le degré de risque varie, selon la population étudiée et la définition utilisée. Si l'on utilise les critères du NCEP ATP III, le risque accru de morbidité et de mortalité CV se situe dans un éventail de 1,5 à 4,65<sup>33</sup>. Par exemple, dans l'analyse du NHANES III, il est apparu que le syndrome métabolique est associé à un risque deux fois plus élevé d'infarctus du myocarde (IM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC)<sup>32</sup>. Cette constatation ne devrait pas susciter une grande surprise, étant donné que de nombreuses composantes du syndrome sont des facteurs de risque CV indépendants bien connus.

On a tenté de déterminer dans quelle mesure le syndrome métabolique et le score de risque de Framingham permettaient de prédire la survenue de maladies CV en les comparant. Bien que le syndrome métabolique puisse être un meilleur prédicteur du diabète futur, dans la plupart des études publiées, on a constaté qu'il n'était pas un aussi bon prédicteur des événements coronariens futurs<sup>34-36</sup>. Lorsque Wannamethee et ses collègues<sup>34</sup> l'ont ajouté au score de risque de Framingham, il n'a pas fourni une valeur prédictive additionnelle. De plus, l'analyse effectuée dans la San Antonio Heart Study a permis de constater qu'il était associé à un taux de 34 % de prédiction faussement positive de maladie CV<sup>35</sup>.

### Le syndrome métabolique existe-t-il?

Certains investigateurs ne sont pas entièrement convaincus que le syndrome métabolique, tel qu'il est défini, réponde aux critères jugés nécessaires pour le qualifier de syndrome. Dans une déclaration conjointe<sup>37</sup>, l'American Diabetes Association et l'Association européenne pour l'étude du diabète ont dénié la valeur du diagnostic de cette affection. Ces groupes ont avancé que le syndrome métabolique n'est pas très bien défini, les critères étant ambigus et les seuils mal définis. De plus, ces groupes craignent un diagnostic de « maladie présumée » chez des millions de sujets, alors que l'on a très peu de connaissances sur sa pathophysiologie sous-jacente. Enfin, ils déclarent qu'actuellement, il existe peu de données concluantes qui indiquent que le syndrome métabolique est un marqueur utile de risque CV au-delà du risque associé à ses composantes individuelles.

Bien que ces critiques soient en partie compréhensibles, l'objectif du diagnostic de syndrome métabolique est d'attirer l'attention sur des facteurs de risque qui s'accumulent chez certaines personnes et de rappeler aux cliniciens d'identifier ces personnes avant l'apparition du diabète ou d'une maladie CV. Bien que le syndrome métabolique puisse ne pas permettre de prédire la coronaropathie ou le score de risque de Framingham, il constitue un moyen simple d'identifier les sujets à haut risque. L'identification de l'un des facteurs de risque chez un patient devrait inciter à rechercher les autres. Enfin, la prise en charge de ce syndrome est axée sur la prévention avant l'apparition de la maladie, en encourageant la

modification des habitudes de vie, telle que la perte pondérale et l'exercice physique, plutôt que le recours à une pharmacothérapie.

Même les critiques du syndrome métabolique conviennent que ce concept est un bon paradigme pour les médecins et les patients. Par exemple, l'American Diabetes Association a amorcé la « Cardiometabolic Risk Initiative »<sup>38</sup>, qui est un effort national en vue d'encourager les professionnels de la santé et la population générale à se concentrer sur la prévention, l'identification et la prise en charge de tous les facteurs de risque cardiometaboliques, afin d'aider les patients à obtenir de meilleurs résultats en matière de santé.

### La prise en charge du syndrome métabolique

Le principal objectif dans la prise en charge clinique d'un patient atteint du syndrome métabolique est de réduire son risque futur de maladie athéroscléreuse et de diabète. Pour ce faire, il faut cibler les facteurs de risque sous-jacents modifiables de syndrome métabolique (obésité, absence d'activité physique et alimentation athérogène) par une modification des habitudes de vie. Les lignes directrices suivantes sont tirées de la déclaration scientifique de l'American Heart Association et du National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) sur le diagnostic et la prise en charge du syndrome métabolique<sup>14</sup>.

Étant donné que l'on estime que l'obésité centrale est un facteur important dans le développement du syndrome métabolique, la réduction pondérale est une priorité absolue chez ceux ayant un large tour de taille et un indice de masse corporelle (IMC) élevé. L'objectif initial devrait être une réduction pondérale de 7 à 10 % sur une période de 6 à 12 mois. Ces mesures ont démontré qu'elles amélioreraient la morbidité et la mortalité liées à l'obésité<sup>39</sup>. La perte pondérale devrait être réalisée par le biais d'un juste équilibre entre le régime alimentaire (réduction de l'apport calorique de 500-1000 calories par jour) et l'activité physique. L'objectif final est d'atteindre un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> et un tour de taille < 102 cm chez les hommes et < 88 cm chez les femmes. Une fois que l'on est parvenu à la perte pondérale initiale, les efforts devraient être concentrés sur le maintien de la perte de poids à long terme.

Il est extrêmement important d'aborder le problème de la sédentarité, étant donné que l'exercice physique contribue à la perte pondérale et a des effets bénéfiques sur les facteurs de risque métaboliques. Et surtout, l'activité physique réduit le risque global de maladie CV athéroscléreuse<sup>40</sup>. Les recommandations actuelles sont d'effectuer une activité physique d'intensité modérée pendant au moins 30 minutes par jour, 7 jours sur 7. Les sujets à haut risque d'événements cardiaques devraient initialement faire de l'exercice dans un contexte où ils sont supervisés, tels qu'un programme de réadaptation cardiaque.

Outre une réduction de l'apport calorique total, on recommande également un régime alimentaire anti-athérogène à faible teneur en acide gras trans, en sodium et en sucres simples. Environ 25 à 35 % des calories

totales devraient provenir des graisses et < 7 % de ces graisses devraient être des graisses saturées. On devrait encourager la consommation d'une grande quantité de légumes, de grains entiers et de fruits.

De paire avec la modification des habitudes de vie, tous les patients devraient être étroitement surveillés, afin de déceler les facteurs de risque de cette pathologie. Les lignes directrices publiées sur la prise en charge de l'hypertension, du diabète et de la dyslipidémie devraient être suivies et une pharmacothérapie devrait être amorcée selon les indications.

### La recherche future et les thérapies ciblant le syndrome métabolique

Des recherches sont en cours afin de mettre au point de nouvelles cibles moléculaires pharmacologiques potentielles pour traiter le syndrome métabolique et ses composantes. Actuellement, il n'existe pas suffisamment de données pour recommander une pharmacothérapie spécifiquement pour les sujets atteints du syndrome métabolique. Les médicaments ciblant l'obésité et l'insensibilité à l'insuline ont été considérés comme les thérapies les plus prometteuses pour ce syndrome. Quelques médicaments réputés être de telles thérapies sont décrits ci-dessous.

Il est reconnu que le système endocannabinoïde joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme et dans la composition corporelle en améliorant l'effet orexigène central et en augmentant la lipogenèse<sup>41</sup>. Le rimonabant est un médicament anti-obésité qui agit comme un antagoniste des récepteurs endocannabinoïdes et peut être prometteur pour les patients atteints du syndrome métabolique. Quatre études randomisées importantes menées chez des êtres humains avec ce médicament ont été publiées jusqu'à présent<sup>42-45</sup>. Connues collectivement sous le nom de Rimonabant in obesity (RIO), ces études ont rapporté une réduction importante du poids corporel et du tour de taille chez des patients sous traitement continu avec le rimonabant comparativement au placebo<sup>46</sup>. De plus, on a noté également une modification favorable du profil de risque cardiometabolique, y compris une amélioration des profils lipidiques, du contrôle glycémique et une diminution globale de la prévalence du syndrome métabolique. Bien que ces résultats soient prometteurs, d'autres études à long terme sont nécessaires pour examiner les paramètres CV. À l'instar d'autres études sur l'obésité, on a observé un taux élevé d'abandons dans ces études, ce qui suscite des préoccupations au sujet de l'observance thérapeutique et de l'utilisation à long terme de ce médicament.

Il semble que les médicaments qui améliorent la sensibilité à l'insuline sont également prometteurs pour les patients atteints du syndrome métabolique. Il a été démontré que le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- $\gamma$ ), qui est un récepteur nucléaire exprimé à des taux élevés dans le tissu adipeux, joue un rôle important dans la différenciation des adipocytes, le stockage des lipides et l'homéostasie du glucose<sup>47</sup>. Les sensibilisateurs à l'insuline de la classe des thiazolidinediones exercent leurs effets par l'activation

de ce récepteur et améliorent la réponse à l'insuline. Dans une étude récente chez des patients diabétiques, on a constaté que la pioglitazone, un agoniste du PPAR- $\gamma$  a réduit un paramètre composé incluant la mort, l'IM et l'AVC comparativement au placebo<sup>48</sup>. Bien que cette classe de médicaments soit actuellement prescrite aux patients diabétiques, son mécanisme d'action et son impact potentiel sur les paramètres CV en font un médicament potentiellement intéressant pour les patients atteints du syndrome métabolique. Les agonistes du PPAR- $\Delta$  suscitent également de l'intérêt car il a été démontré qu'ils stimulent l'élimination des graisses et par conséquent, ils pourraient avoir la capacité de traiter l'obésité<sup>49</sup>.

Plusieurs autres nouveaux médicaments sont en cours de développement par l'industrie pharmaceutique qui cible le traitement de l'obésité et le syndrome métabolique<sup>50</sup>. Cependant, l'examen détaillé de ces traitements potentiels dépasse la portée de la présente revue. Étant donné l'épidémie actuelle d'obésité, il ne fait aucun doute que ce domaine continuera à faire l'objet de recherche intensive.

### Résumé

Le syndrome métabolique est prévalent à l'échelle mondiale et est associé à un risque accru de diabète et de cardiopathie athéroscléreuse. Bien que la pathophysiologie associant les composantes de ce syndrome ne soit pas bien comprise, on sait qu'elle est fortement associée à la présence d'obésité abdominale. Les interventions modifiant les habitudes de vie sont les mesures initiales à prendre dans le traitement de cette affection. Actuellement, il n'existe pas de données concluantes à l'appui de l'utilisation en priorité de médicaments ciblant les causes sous-jacentes de ce syndrome. Il faut espérer que la poursuite de la recherche dans ce domaine permettra de mieux comprendre ce syndrome et les traitements appropriés.

### Références

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-87.
2. Iribarren C, Go A, Husson G, et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1799-1807.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
5. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-184.
6. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
7. Kylin E. Studien über das Hypertooni-Hyperglycemi-Hyperurikemi syndrome. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923;44:105-112.
8. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus- provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.
11. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252.

12. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
13. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome\\_FINAL.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf). Accessed January 7, 2007.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
15. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-75.
16. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Finding from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
17. Brien SE, Katzmarzyk PT. Physical activity and the metabolic syndrome in Canada. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31(1):40-7.
18. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Khan HM, Hegele RA. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006;184(1):121-9.
19. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Online publication: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>. Accessed January 7, 2007.
20. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(1):39-47.
21. Katzmarzyk PT. The Canadian Obesity Epidemic, 1985-1998. *CMAJ* 2002;166:1039-1040.
22. Tjepkema M. Measured Obesity. Adult obesity in Canada: Measured height and weight. Nutrition: Findings from the Canadian Community Health Survey. Component of Statistics Canada Catalogue no. 82-620-MWE2005001. Online [www.statcan.ca/english/research/82-620-MIE/2005001/pdf/aobesity.pdf](http://www.statcan.ca/english/research/82-620-MIE/2005001/pdf/aobesity.pdf)
23. Shields M. Overweight Canadian children and adolescents. Nutrition: Findings from the Canadian Community Health Survey Issue no 1. Component of Statistics Canada Catalogue no. 82-620-MWE2005001. Online: [www.statcan.ca/english/research/82-620-MIE/2005001/pdf/aobesity.pdf](http://www.statcan.ca/english/research/82-620-MIE/2005001/pdf/aobesity.pdf)
24. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
25. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-638.
26. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
27. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
28. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
29. Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord* 2004;27:2057-66.
30. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
31. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250.
32. Ninomiya JK, L'Italien C, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42-46.
33. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38:64-80.
34. Wannamethee SC, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome versus Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:2644-2650.
35. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-2681.
36. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11 year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390.
37. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684-1699.
38. American Diabetes Association. The Cardiometabolic Risk Initiative. Online <http://www.diabetes.org/for-health-professionals-and-scientists/cardiometabolic-risk.jsp>. Accessed January 9, 2007.
39. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation Technical Report Series 894, Geneva, Switzerland, 2000.
40. Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF, Bonow RO. A cardioprotective "polypill"? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am J Cardiol* 2004;94:162-166.
41. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-31.
42. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
43. VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
44. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized control trial. *JAMA* 2006;295:761-775.
45. Scheen AJ. Effects of rimonabant in patients with type 2 diabetes mellitus. Results of the RIO-DIABETES trial. Presented at: American Diabetes Association Scientific Sessions, San Diego, CA: 2005.
46. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: A cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1919-26.
47. Takahashi S, Tanaka T, Kodama T, Sakai J. Peroxisome proliferator-activated receptor delta, a novel target site for drug discovery in metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006;53:501-507.
48. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland D et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events). *Lancet* 2005;366:1279-90.
49. Wang YX, Lee CH, Tjep S, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003;113(2):159-170.
50. Nisoli E, Carruba MO. Emerging aspects of pharmacotherapy for obesity and metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2004;50:453-469.

## Réunions scientifiques à venir

11 au 15 mars 2007

### 23<sup>e</sup> Conférence annuelle sur les maladies cardiovasculaires Lake Louise

Fairmont Chateau Lake Louise Hotel,  
Lake Louise, Alberta

Renseignements : [www.acclakelouise.com](http://www.acclakelouise.com)

24 au 27 mars 2007

### 56<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology (ACC.07)

Nouvelle-Orléans, Louisiane

Renseignements : [www.acc.org](http://www.acc.org)

*Le D<sup>r</sup> Allard et le D<sup>r</sup> Moe ont indiqué qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec cette publication.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.*

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2006 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. <sup>SM</sup>Cardiologie – Conférences Scientifiques est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.