



J. DALLONGEVILLE
Institut Pasteur, INSERM 508, LILLE.

Risque cardiovasculaire

II SYNDROME METABOLIQUE

1. – Actualisation des recommandations

Le syndrome métabolique est une situation clinique caractérisée par l'accumulation de plusieurs désordres métaboliques qui, seuls ou associés, augmentent le risque cardiovasculaire. En 2001, le NCEP (ATPIII) avait identifié le syndrome métabolique pour attirer l'attention des cliniciens sur cette situation clinique et stimuler une prise en charge qui restait à définir. L'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population américaine, en favorisant l'expression du syndrome métabolique, constituait un stimulus majeur pour identifier ce syndrome dans des recommandations sur le cholestérol.

Avec une volonté affichée de simplification, les experts du NCEP ont proposé une définition basée sur le cumul de 3 critères parmi l'obésité abdominale, l'augmentation des triglycérides, la diminution du HDL-cholestérol, l'augmentation de la pression artérielle et l'augmentation de la glycémie. Cette définition a été le point de départ de nombreux travaux et a soulevé des questions qui ont conduit l'AHA, le NHLBI et l'Association Américaine de Diabétologie à proposer une nouvelle définition en 2005 (*tableau I*).

Par rapport à la définition de 2001, tous les critères métaboliques restent identiques ; en revanche, les seuils de certains d'entre eux ont été modifiés en fonction des connaissances nouvelles.

- Le seuil de périmètre abdominal (obésité abdominale) reste inchangé pour les Américains ($> 102/88$ cm pour les hommes/femmes). Toutefois, il est noté que des seuils inférieurs sont probablement nécessaires pour les sujets présen-

Présence de 3 facteurs	IDF 2005	NCEP III 2005
Glycémie (g/L)	≥ 1*	
Obésité abdominale (cm)	Eur. ≥ 94/80 Asie ≥ 90/80	≥ 102/88
Triglycérides (g/L) HDL (g/L)	≥ 1,5* < 0,40/0,50*	
PAS/PAD (mmHg)	≥ 130/85*	
* Ou traitement.		

Tableau I : Définition du syndrome métabolique 2005 selon la Fédération Internationale du Diabète et le National Cholesterol Education Program.

tant une insulino-résistance ou appartenant à des groupes ethniques à prévalence élevée d'insulino-résistance.

- Les seuils des triglycérides et du HDL-cholestérol sont inchangés. Mais les traitements hypolipémiants visant à abaisser les triglycérides et/ou à augmenter le HDL-cholestérol sont inclus dans la définition.
- Les niveaux de pression artérielle restent les mêmes, mais le traitement hypotenseur est un facteur qualifiant.
- Enfin, le seuil de glycémie passe de 1,1 à 1 g/L pour se conformer à la définition des troubles de la glycémie à jeun des recommandations de la Société Américaine de Diabétologie.

Cette mise à jour tend à rapprocher la définition du NCEP de celle de la Fédération Internationale de Diabétologie (IDF) (*tableau I*). Toutefois, pour l'IDF, l'obésité abdominale est une pré-requis du syndrome métabolique et les critères d'obésité abdominale diffèrent selon l'origine ethnique des sujets.

Hormis ces différences, les critères sont identiques, permettant ainsi une meilleure cohérence dans la communication vis-à-vis des professionnels de santé.

2. – Syndrome métabolique et mode de vie

>>> La prévalence du syndrome métabolique au sein d'une population est étroitement influencée par des facteurs environnementaux tels que les apports alimentaires (tant quantitatifs que qualitatifs), la dépense énergétique (au travers d'activités de loisirs ou professionnelles), mais aussi l'accès aux soins, le niveau d'éducation... Le Congrès de l'AHA a été l'occasion d'apporter de nouvelles précisions sur ces relations.

Ainsi, Filkenstein *et al.* ont évalué l'association entre le mode de vie en couple (par opposition à seul) et la prévalence du syndrome métabolique dans l'échantillon représentatif de la population américaine de l'enquête NHANES III. Dans cette enquête portant sur plus de 16000 Américains âgés de 18 ans et plus, le fait de vivre en "couple" était associé à un risque accru d'avoir un syndrome métabolique. Cette relation persistait après ajustement sur les facteurs de confusion comme l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le revenu familial, la taille de la famille, etc., et était observée chez les blancs, les Afro-Américains et les hispaniques. Les raisons permettant d'expliquer cette relation ne sont pas connues, mais les auteurs évoquent la possibilité de ségrégation d'habitudes de vie défavorables chez les sujets vivant en couple. Ces résultats illustrent l'extrême complexité des déterminants du syndrome métabolique dans la population.

>>> Une avancée récente dans la compréhension du syndrome métabolique est la reconnaissance de différences de répartition des graisses dans l'organisme entre individus d'origine différente. Comparativement aux Caucasiens, les Afro-Américains présentent un risque accru d'hypertension artérielle, de diabète (risque multiplié par un facteur compris entre 1,5 et 2,5), d'insulinorésistance et d'insuffisance rénale. Malgré ces risques accrus, ces patients présentent des taux de cardiopathies ischémiques généralement plus bas que leurs compatriotes caucasiens.

Dans leur travail, sur la Jackson Heart Study, Pan J. *et al.* ont évalué la prévalence du syndrome métabolique chez les Afro-Américains. Dans cette cohorte, la prévalence du syndrome métabolique s'échelonnait entre 15,9 et 47,2 % chez les sujets âgés de 20-34 ans à plus de 65 ans, des taux semblables à ceux des Américains d'origine caucasienne. À l'inverse, contrairement aux blancs, la prévalence du syndrome métabolique était plus élevée chez les femmes que chez les hommes d'origine africaine, illustrant ainsi la complexité des relations entre

le statut social et économique, l'origine des sujets et la survenue du syndrome métabolique. En tout état de cause, l'influence des facteurs environnementaux est indéniable et semble avoir un rôle majeur dans la variabilité des résultats.

3. – Syndrome métabolique et risque cardiovasculaire

>>> L'athérosclérose qui débute dans la paroi du vaisseau se traduit par une altération de la fonction endothéliale. Les techniques non invasives d'exploration des vaisseaux ont acquis une place importante dans le bilan des facteurs de risque. Parmi ces méthodes, la mesure de l'épaisseur intima-média, des calcifications coronaires, de la rigidité artérielle ainsi que la mesure de nombreux marqueurs biologiques de l'inflammation ont permis de mieux estimer le risque individuel. De nombreuses présentations évaluaient la relation entre des indicateurs de l'obésité, notamment abdominale ou des critères du syndrome métabolique et ces indicateurs intermédiaires du risque cardiovasculaire.

Dans une étude portant sur 65 sujets obèses, sans antécédents cardiovasculaires, la surface du tissu adipeux viscéral a été comparée à la réactivité endothéliale mesurée par la vitesse de l'onde de pouls et par l'épaisseur de l'intima média carotidienne. Dans les analyses univariées, la surface du tissu adipeux viscéral était associée à une altération de la réactivité endothéliale et à une augmentation de l'épaisseur intima-média. Dans les analyses multivariées ajustant pour les facteurs confondants habituels, la relation entre le diamètre abdominal et la réactivité vasculaire restait significativement associée, alors que cette relation disparaissait pour l'épaisseur intima-média. Ces résultats illustrent la relation étroite et indépendante qui semble unir l'adiposité abdominale et les altérations de la fonction endothéliale.

Dans une approche épidémiologique plus classique, la contribution de chaque critère du syndrome métabolique (et de leurs interactions) au risque cardiovasculaire de patients porteurs d'un syndrome métabolique a été rapportée. Song Y. *et al.* ont évalué le risque d'événement cardiovasculaire chez les 27800 femmes de la Women's Health Study. Ces femmes, âgées de plus de 45 ans, sans antécédents personnels de maladie cardiovasculaire, ont été classées en fonction de leur indice de masse corporelle ($IMC < 25$, $25 < IMC < 30$, $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$); chaque groupe a ensuite été subdivisé en fonction de la présence ou non d'un syndrome métabolique et de la présence ou non d'une élévation de la CRP. Les risques relatifs de survenue d'accidents cardiovasculaires ont été calculés dans chacun des sous-groupes constitués (*fig. 1*). Les

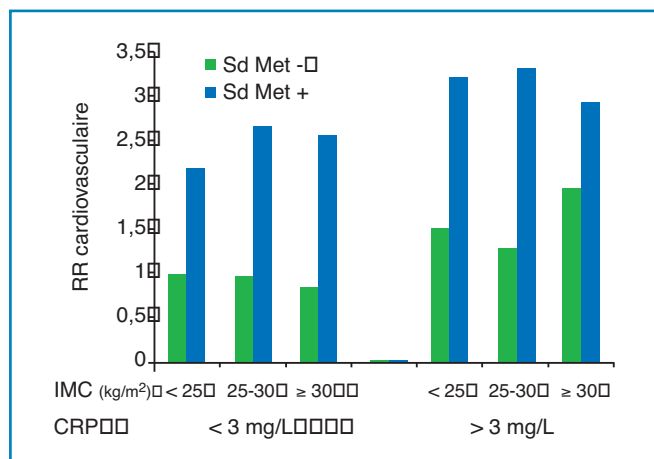


Fig. 1 : RR de maladie cardiovasculaire en fonction de l'indice de masse corporelle et de la présence d'un syndrome métabolique.

résultats montrent que pour chaque strate d'indice de masse corporelle (normale, surcharge pondérale, obésité), le risque cardiovasculaire est porté par le cumul de facteurs de risque quel que soit le niveau de CRP. Ces résultats qui méritent d'être confirmés suggèrent que le syndrome métabolique est en partie responsable du risque cardiovasculaire, indépendamment du niveau de surcharge pondérale.

Dans la même logique, Guise *et al.* ont mesuré, en France, la prévalence du syndrome métabolique à partir des critères du NCEP dans un échantillon de 41 000 hommes (âgés de 53 ans) et de 21 300 femmes (âgées de 55,9 ans) et la relation avec la mortalité totale pendant un suivi de 3,6 ans. Dans cet échantillon, la prévalence du syndrome métabolique était de 11,8 % chez les hommes et 7,6 % chez les femmes, des valeurs plus basses que celles habituellement rencontrées dans la population américaine. Le RR de décès était de 1,82 [1,4-2,36] chez les hommes et les femmes de cette population après ajustement aux facteurs confondants. Dans une analyse détaillée des critères du syndrome métabolique, l'élévation de la pres-

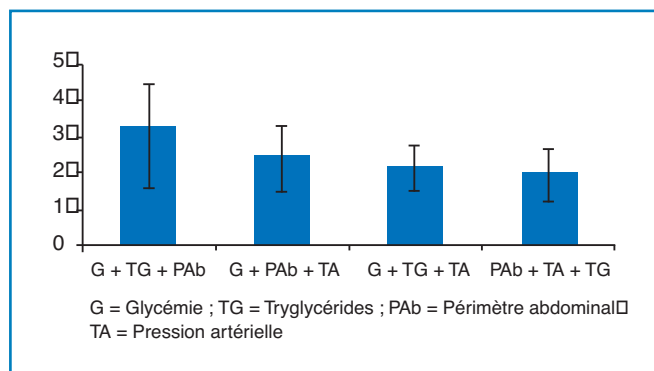


Fig. 2 : Risque relatif de décès associés au syndrome métabolique.

sion artérielle (1,45 [1,14-2,18]), de la glycémie (1,77 [1,44-2,18]), du tour de taille (1,68 [1,34-2,12]) et des triglycérides (1,41 [1,13-1,76]) était associée au risque accru de décès. Dans ce travail, la combinaison qui semblait la plus délétère est celle qui associait l'élévation de la glycémie, de la triglycéridémie et du périmètre abdominal (risque $\times 3$) (*fig. 2*).

II PHOSPHOLIPASE A2

L'athérosclérose caractérisée par l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle est le *primum movens* de la cardiopathie ischémique. Bien qu'initialement attribuée à l'accumulation de lipides dans les vaisseaux, il est maintenant admis que l'athérosclérose est initiée par des processus inflammatoires dans la paroi artérielle. Des études chez l'animal de laboratoire, puis chez l'Homme, ont identifié des médiateurs de l'inflammation à tous les stades de développement de la plaque d'athérosclérose, depuis l'infiltration lipidique jusqu'à la rupture de plaque.

De nombreux marqueurs de l'inflammation ont été associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Parmi ces marqueurs, une enzyme associée à une lipoprotéine, la phospholipase A2 (Lp-PLA2), a potentiellement un rôle majeur dans le déclenchement des processus inflammatoires de l'athérosclérose.

La Lp-PLA2, aussi connue sous la dénomination de "*platelet-activating factor acetylhydrolase*" est une enzyme de la super-famille des phospholipases A2, des enzymes qui hydrolysent les phospholipides. La Lp-PLA2 est sécrétée dans le plasma par les macrophages où elle s'attache préférentiellement aux particules contenant de l'apoB. Près de 80 % de la Lp-PLA2 est associée aux LDL où elle demeure quiescente. L'oxydation des LDL est caractérisée par l'hydrolyse de phospholipides oxydés. Cette hydrolyse est entièrement expliquée par l'activité de la Lp-PLA2 qui génère de la lysophosphatidylcholine (lyso-PC) et des acides gras libres. Ces dernières molécules sont des inducteurs de l'inflammation et de l'athérosclérose.

Des expériences in vitro ont montré que le lyso-PC agissait comme chémo-attractant pour les monocytes, altérait la fonction endothéliale, favorisait la mort cellulaire en attaquant la membrane cellulaire et stimulait l'apoptose des cellules musculaires lisses et des macrophages. Ces données biologiques sont confortées par des études épidémiologiques qui montrent avec consistance une association entre les concentrations plasmatiques de Lp-PLA2 ou avec l'activité enzymatique de la Lp-PLA2 et le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires coronariens ou cérébraux (*tableau II*).

Etude	Cas/Tém.	Evts	Suivi (an)	RR ajusté
WOSCOPS	580/1160	DC coro, IM, revasc.	5	1,18 (1,05-1,33)
WHS	123/123	DC coro, IM, AVC	3	1,17 (0,45-3,05)
ARIC	608/740	DC coro, IM, revasc.	6	2,08 (1,2-3,62)
	194/766	AVC ischémique	6	1,93 (1,14-3,27)
MONICA	97/837	DC coro, IM	14	1,21 (1,01-1,45)
ROTTERDAM	308/1822	DC coro, IM	7	1,96 (1,25-3,09)
	110/1822	AVC	6	1,95 (1,02-3,73)

Tableau II : Lp-PLA2 plasmatique et risque cardiovasculaire dans les enquêtes prospectives en population générale et à haut risque cardiovasculaire.

Plusieurs communications ont été consacrées à la Lp-LPA2 et notamment à l'évaluation du risque associé à cette enzyme.

Dans l'enquête prospective de Malmö, une cohorte de 5 186 sujets sans antécédents, suivis pendant 9,4 ans pour des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, la Lp-LPA2 était multipliée par 2 (1,90 [1,35-2,67]) chez les sujets qui ont eu un événement au cours du suivi. Après ajustement sur les facteurs de risque classiques, les lipides et la CRP ultrasensible, la relation était diminuée mais restait significative avec un RR de 1,5 [1,03-2,33]. Les résultats de cette étude confirment la relation entre la Lp-LPA2 et le risque cardiovasculaire dans une population générale, tout en précisant son indépendance par rapport à CRPus.

Dans les autres présentations, la Lp-LPA2 a été utilisée pour stratifier des patients. Des sujets (n = 1 493) bénéficiant d'une angiographie coronarienne étaient classés en 4 groupes en fonction de leur glycémie plasmatique : normale (< 1 g/l), intermédiaire (de 1 à 1,25 g/L), élevée (≥ 1,26 g/L) ou diabétique, puis suivis pendant 6,8 ans. Dans cette étude, la Lp-LPA2 était corrélée à la glycémie. Comparativement aux sujets avec une Lp-LPA2 plasmatique basse (inférieure à la médiane), les RR des sujets avec une Lp-LPA2 élevée étaient de 1,55, 1,86, 2,67 et 2,55 chez les sujets avec des glycémies normales, intermédiaires, élevées et les diabétiques. Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque traditionnels, les RR associés à une élévation de la Lp-LPA2 étaient significatifs dans le seul groupe des diabétiques (RR : 2,29 ; p = 0,02).

Lp-LPA2 (ng/mL)	< 264	264-342	> 342	p
n	364	362	361	-
Décès	5 %	3 %	5 %	0,3
Décès ou IM	15,7 %	14,1 %	15,5 %	0,8

Tableau III : Relation entre les complications (mortalité post-SCA et IM) et les niveaux de LP-LPA2 dans l'étude FRISC II.

Lp-LPA2 (ng/mL)	Décès 30 j	Décès 1 an
< 297	6,2 %	5,3 %
297-373	9,2 %	9,6 %
373-454	5,8 %	7,1 %
> 454	8,8 %	11,1 %
p	0,4	0,1

Tableau IV : Relation entre les complications (mortalité post-SCA et IM) et les niveaux de LP-LPA2 dans l'étude GUSTO IV.

Dans une autre étude, les auteurs ont combiné plusieurs marqueurs (Lp-LPA2, CRPus, D-dimer, NTproBNP, troponine I) pour évaluer le pronostic à court terme (42 jours) de 429 sujets avec un syndrome coronarien aigu. Les événements colligés étaient le décès, infarctus non fatal, angor instable hospitalisé, insuffisance cardiaque décompensée, pontage et angioplastie. Par une technique statistique d'arborescence, les auteurs ont montré que le Lp-LPA2, le NTproBNP et la troponine I étaient des indicateurs du risque de complications après l'événement initial. Les auteurs remarquent que l'utilisation combinée de ces 3 paramètres offre un score prédictif supérieur au TIMI.

Enfin, deux autres études ont analysé le pouvoir prédictif de la Lp-LPA2 chez des patients coronariens. Chez 1 087 patients coronariens de FRISC II suivis pendant 2 ans, la prévalence des complications n'était pas associée au niveau de Lp-LPA2 (**tableau III**).

La dernière étude portait sur 904 patients de l'étude GUSTO IV. Dans ce travail, la Lp-LPA2 n'était pas corrélée aux autres marqueurs inflammatoires comme la CRPus ou l'IL6, ni au pronostic à 1 an (**tableau IV**).

De l'ensemble de ces travaux, il ressort que la Lp-LPA2 est un marqueur de risque cardiovasculaire dans les études de prévention primaire. En revanche, la valeur pronostique de Lp-LPA2 semble moins précise chez les coronariens. ■