

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2011

THÈSE N°

**LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS
LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE
ET DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2011

par

Élodie PERSINET

Née le 31 Juillet 1986, à Périgueux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Pr Jean-Louis BENEYTOU

Président

Dr Françoise MARRE-FOURNIER, maître de conférence

Directeur de thèse

Mme Marie-Christine BIGOT-CHARRON, pharmacienne

Juge

REMERCIEMENTS

À monsieur le Professeur Jean-Louis BENEYTOU

Biochimie et biologie moléculaire, Professeur de l'université de Limoges

Merci de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

À madame le Docteur Françoise MARRE-FOURNIER

Biochimie et biologie moléculaire, Maître de conférence de l'université de Limoges

Merci pour tous vos conseils et votre dévouement, et surtout merci de m'avoir fait le grand honneur de diriger cette thèse, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

À madame Marie-Christine BIGOT-CHARRON

Pharmacienne titulaire à Neuvic sur l'Isle en Dordogne

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse ainsi que mon travail et mes compétences en tant que future consœur ;

Merci de m'avoir épaulée tout au long de mes études, depuis le collège jusqu'à l'université, en m'accordant vos conseils, vos encouragements et votre amitié ;

Et surtout merci de m'avoir donné l'amour et la vocation du métier de pharmacien d'officine grâce à vos convictions et votre énergie inébranlables.

Pour tout cela, je vous serai à jamais reconnaissante.

À mes parents qui m'ont permis de réaliser et de réussir mes études, et sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci pour vos conseils, votre amour et vos encouragements, je vous en serai pour toujours reconnaissante ;

À mes grands-parents pour leur soutien qui m'a aidé à passer ces quelques années à l'université plus sereinement ;

À Bastien pour sa présence, son amour et son extrême patience ;

À mes chers amis (Aurélie, Sarah, Fabien, Amandine, Aimée, Sophie ...) qui m'ont toujours soutenue et encouragée pendant ces études et sans qui la vie aurait été bien plus difficile ;

À tous les membres de l'équipe officinale de la Pharmacie de la Mairie à Neuvic (Patricia, Carole, Claire, Alexis et Steven) qui m'ont encouragée tous les étés et pendant chacun de mes stages, qui m'ont montré à quel point travailler en équipe peut être un plaisir, et surtout qui me manqueront beaucoup lors de mes futures expériences professionnelles ;

Un grand merci à tous.

CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTÉ :

Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1er VICE-DOYEN :

Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2ème VICE-DOYEN :

Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

DESMOULIÈRE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

LOUDART Nicole

PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIÉ :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

SOMMAIRE

Remerciements	2
Corps enseignant de la faculté de pharmacie de Limoges.....	4
Sommaire	6
Table des illustrations	10
Abréviations	16
Introduction	21
I. Définition, concept et critères diagnostiques du syndrome métabolique	22
I-1. Définition.....	22
I-2. Développement du concept de syndrome métabolique	22
I-3. Critères de diagnostic	24
I-3-1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)	25
I-3-2. Définition de l'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (1999)....	26
I-3-3. Définition du NCEP-ATP III (2001).....	27
I-3-4. Définition de l'A.A.C.E. (2003).....	28
I-3-5. Définition de l'American Heart Association (A.H.A.) (2005).....	30
I-3-6. Définition de l'International Diabetes Federation (I.D.F.) (2005).....	31
I-3-7. Proposition originale du groupe de la «Québec Cardiovascular Study».....	32
I-3-8. Harmonisation de la définition du syndrome métabolique	32
I-4. Conclusion	35
II. Épidémiologie du syndrome métabolique	36
II-1. Prévalence	36
II-1-1. Prévalence en fonction de la définition.....	36
II-1-2. Prévalence en fonction de la population étudiée.....	38
II-1-3. Situation de la France par rapport aux autres pays du monde	42

II-1-4. Conclusion	43
II-2. Risques de complications associées au syndrome métabolique.....	44
II-2-1. Complications cardiovasculaires	44
II-2-2. Diabète de type 2	45
II-2-3. Autres risques associés.....	46
III. Physiopathologie du syndrome métabolique.....	48
III-1. Différents facteurs étiopathogéniques du syndrome métabolique	48
III-1-1. Terrain de prédisposition	49
III-1-2. Influence environnementale	49
III-2. Obésité abdominale.....	50
III-2-1. Rappels de physiologie : le tissu adipeux	50
III-2-2. Développement de l'obésité	60
III-2-3. Conséquences de la localisation abdominale des graisses.....	69
III-2-4. Conclusion	72
III-3. Homéostasie glucidique et insulino-résistance	73
III-3-1. Définition et évaluation	73
III-3-2. Rappels de physiologie	75
III-3-3. Mécanismes de l'insulino-résistance	77
III-3-4. Déterminants génétiques de l'insulino-résistance.....	87
III-3-5. Conclusion	87
III-4. La dyslipidémie du syndrome métabolique	89
III-4-1. Rappels généraux sur le métabolisme des lipoprotéines	89
III-4-2. Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines.....	91
III-4-3. Les anomalies lipidiques retrouvées dans le syndrome métabolique	92
III-4-4. Principaux facteurs physiopathologiques de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2.....	97

III-4-5. Conclusion	99
III-5. L'hypertension artérielle dans le syndrome métabolique	99
III-6. Inflammation et syndrome métabolique	101
III-7. Acides gras saturés et syndrome métabolique	104
III-7-1. Effets des acides gras saturés sur la composition corporelle.....	104
III-7-2. Effets de la source des acides gras alimentaires sur le syndrome métabolique.....	104
III-8. Individus de poids normal, métaboliquement obèses	105
III-9. Les complications du syndrome métabolique.....	107
III-9-1. Les maladies cardiovasculaires.....	107
III-9-2. Le diabète de type 2.....	108
III-10. Conclusion	109
IV. Prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique	112
IV-1. Principes de la prise en charge.....	112
IV-1-1. Dépistage des sujets à risque	112
IV-1-2. Prise en charge thérapeutique.....	113
IV-2. Traitements médicamenteux des anomalies constituant le syndrome	113
IV-2-1. L'obésité.....	113
IV-2-2. Le diabète de type 2.....	117
IV-2-3. Prise en charge de l'hypertension.....	126
IV-2-4. La dyslipidémie du syndrome métabolique.....	152
IV-3. Conclusion	160
V. Prise en charge non médicamenteuse du syndrome métabolique	161
V-1. Les règles hygiéno-diététiques dans la prévention du risque cardiovasculaire.....	161
V-1-1. Les règles élémentaires d'une bonne hygiène alimentaire	162
V-1-2. Importance de l'activité physique.....	206

V-1-3. Conclusion	209
V-2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge non médicamenteuse du patient à risque cardiovasculaire	210
V-2-1. La loi HPST, en quoi peut-elle modifier l'exercice officinal ?	210
V-2-2. Prise en charge du syndrome métabolique à l'officine.....	212
V-2-3. Exemple d'un entretien pharmaceutique dans le cadre du syndrome métabolique....	220
V-2-4. La place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients	239
Conclusion.....	241
Références.....	242
Annexes.....	274
Table des matières.....	290
Serment de Galien.....	301

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1 : Obésité gynoïde et obésité androïde	23
Figure 2 : Composantes du syndrome métabolique et morbidité associée	24
Figure 3 : Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe et l'âge dans la cohorte DÉsir d'après les définitions de l'O.M.S., l'EGIR et du NCEP-ATP III.....	37
Figure 4 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'âge dans la cohorte MONICA.....	40
Figure 5 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction du niveau d'éducation dans la cohorte MONICA.....	42
Figure 6 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'activité physique dans la cohorte MONICA.....	42
Figure 7 : Prévalence du syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III dans différents pays du monde	43
Figure 8 : Contribution potentielle de différents facteurs étiopathogéniques du syndrome métabolique : de la génétique à l'environnement.....	48
Figure 9 : Stockage des acides gras libres.....	53
Figure 10 : Bilan énergétique et modification de la composition corporelle.....	62
Figure 11 : Principaux déterminants environnementaux de la prise de poids.....	65
Figure 12 : Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du syndrome métabolique.....	69
Figure 13 : Rôle des acides gras libres dans le syndrome métabolique.....	70
Figure 14 : Stockage des acides gras libres et dépassement du stockage adipocytaire.....	71
Figure 15 : Physiopathologie simplifiée des perturbations métaboliques en cas de surcharge pondérale abdominale	73
Figure 16 : Mesure de la sensibilité à l'insuline par la technique du clamp euglycémique hyperinsulinique	74
Figure 17 : Effets pléiotropes de l'insuline.....	75
Figure 18 : Signalisation intracellulaire de l'insuline menant à la translocation de GLUT4... ..	76

Figure 19 : Rôle des acides gras dans la régulation de la néoglucogenèse hépatique.....	78
Figure 20 : Hypothèse alternative concernant les mécanismes de résistance à l'insuline induits par les acides gras libres	79
Figure 21 : Effets cytotoxiques des acides gras sur la cellule β du pancréas endocrine	81
Figure 22 : Effets métaboliques de la leptine par son action au niveau du cerveau et vis-à-vis de l'insuline	83
Figure 23 : Rôles de l'adiponectine dans le syndrome métabolique.....	84
Figure 24 : Physiopathologie de l'insulinorésistance selon Boulogne.....	88
Figure 25 : Métabolisme des lipoprotéines chez l'Homme et sites d'action de l'insuline.....	89
Figure 26 : Principales anomalies du métabolisme des lipoprotéines du syndrome métabolique et du diabète de type 2.....	93
Figure 27 : Physiopathologie de l'hypertension artérielle	100
Figure 28 : Rôles de l'adiponectine dans le syndrome métabolique.....	103
Figure 29 : Physiopathologie du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance	110
Figure 30 : Évaluation et diagnostic de l'hypertension.....	127
Figure 31 : Stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux.....	130
Figure 32 : Association des classes thérapeutiques favorisant la baisse tensionnelle.....	132
Figure 33 : Sites d'action des diurétiques	133
Figure 34 : Premier mécanisme d'action des inhibiteurs calciques	142
Figure 35 : Second mécanisme d'action des inhibiteurs calciques	142
Figure 36 : Réponses compensatrices à l'action des vasodilatateurs.	144
Figure 37 : Sites d'action des IEC.....	145
Figure 38 : Site d'action des ARAII.....	148
Figure 39 : Site d'action des statines.....	155
Figure 40 : Site d'action de la colestyramine	156
Figure 41 : Le bateau de l'équilibre alimentaire : « Qui veut voyager loin gonfle focs et grand voile ».....	176

Figure 42 : Comparaison des aliments pour une même teneur en lipides.....	180
Figure 43 : Équivalences pratiques des teneurs en lipides des aliments	181
Figure 44 : Nature des aliments glucidiques : glucides simples ou complexes	187
Figure 45 : Équivalences glucidiques : les fruits.....	188
Figure 46 : Équivalences glucidiques des aliments.....	189
Figure 47 : Les aliments protéiques d'origine animale	191
Figure 48 : Équivalences protidiques entre différents aliments.	192
Figure 49 : Équivalences d'alcool entre les boissons alcoolisées	194
Figure 50 : Exemples de recettes de sauces vinaigrettes allégées.....	197
Figure 51 : Répartition des apports caloriques sur une journée.	199
Figure 52 : La diète DASH (Dietary approaches to stop hypertension)	205
Figure 53 : Répartition des acides gras dans l'alimentation.....	206
Figure 54 : Influence de l'activité physique dans la physiopathologie du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et des pathologies cardiovasculaires.....	207
Figure 55 : Équivalences entre les différentes activités physiques au quotidien	208
Figure 56 : Exemple de vitrine sur le thème de la prévention cardiovasculaire	216
Figure 57 : Affiche du PNNS : Bien manger, bouger, protège votre santé.....	217
Figure 58 : Exemple d'une ordonnance à l'officine.....	220
Figure 59 : Extrait d'une brochure informative sur le cholestérol	221
Figure 60 : Exemple de fiche-patient à compléter par le pharmacien lors des entretiens pharmaceutiques.....	223
Figure 61 : Exemple d'une fiche-patient atteint du syndrome métabolique.	224
Figure 62 : Le diagnostic éducatif d'une patiente	228
Figure 63 : Les méthodes contraceptives : résumé	229
Figure 64 : Exemple de relevé alimentaire, du lundi au jeudi.....	230
Figure 65 : Exemple de relevé alimentaire, du vendredi au lundi.....	231

Figure 66 : Exemple de relevé alimentaire, du lundi au jeudi.....	234
Figure 67 : Exemple de relevé alimentaire, du vendredi au lundi.....	235
Figure 68 : Répartition de la ration calorique quotidienne entre les différents macronutriments	237
Figure 69 : Exemple de répartition de la ration glucidique sur les trois repas de la journée .	238

Tableaux :

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l’O.M.S de 1998.....	26
Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l’EGIR de 1999.....	27
Tableau 3 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III de 2001.....	28
Tableau 4 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l’A.A.C.E. de 2003	30
Tableau 5 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l’A.H.A. de 2005	30
Tableau 6 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l’I.D.F. de 2005	31
Tableau 7 : Dimensions du tour de taille en fonction des spécificités ethniques.....	32
Tableau 8 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition harmonisée de 2009	33
Tableau 9 : Dimensions du tour de taille selon les spécificités ethniques et les définitions nationales.....	34
Tableau 10 : Exemples de prévalence du syndrome métabolique en France selon la définition étudiée.	37
Tableau 11 : Fréquence du syndrome métabolique en France selon la classification du NCEP-ATP III, d'après les quatre cohortes de population DÉsir, MONICA, MONA LISA et I.P.C. Ile-de-France (étude SYMFONIE).....	39
Tableau 12 : Risques cardiovasculaires et association d'éléments constitutifs du syndrome métabolique	44

Tableau 13 : Les adipocytes, un dimorphisme sexuel.....	53
Tableau 14 : Productions du tissu adipeux (adipocytes et cellules de la fraction stroma-vasculaire) et leurs principaux rôles dans le contrôle des grandes fonctions.....	56
Tableau 15 : Caractéristiques des macronutriments.....	66
Tableau 16 : Caractéristiques des symptômes des troubles du comportement alimentaire extra-prandiaux.....	67
Tableau 17 : Phénotype lipidique du syndrome métabolique	92
Tableau 18 : Échelle de score d'évaluation du syndrome MONW : un score supérieur ou égal à 7 identifie les sujets MONW	106
Tableau 19 : Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2	118
Tableau 20 : Classification des traitements du diabète (hormis les insulines).....	119
Tableau 21 : Classification des antihypertenseurs	128
Tableau 22 : Choix du traitement antihypertenseur selon l'European society of hypertension et l'European society of cardiology	131
Tableau 23 : Circonstances cliniques dans lesquelles les IEC ou les ARAII sont les agents recommandés pour le traitement initial.....	132
Tableau 24 : Classification des diurétiques.....	134
Tableau 25 : Caractéristiques des diurétiques de l'anse de Henlé.	134
Tableau 26 : Spécificités des diurétiques thiazidiques et apparentés.....	135
Tableau 27 : Caractéristiques des diurétiques épargneurs de potassium.	135
Tableau 28 : Classification des médicaments antihypertenseurs contenant des principes actifs diurétiques en association.....	136
Tableau 29 : Principales interactions médicamenteuses avec les diurétiques.....	137
Tableau 30 : Rappel : les médicaments hypo et hyperkaliémants.	137
Tableau 31 : Localisations des récepteurs du système nerveux sympathique.....	138
Tableau 32 : Classification des β -bloquants.....	139
Tableau 33 : Associations de β -bloquants et d'autres principes actifs dans le traitement de l'hypertension artérielle.....	140

Tableau 34 : Effets indésirables des β -bloquants.....	140
Tableau 35 : Classification des inhibiteurs calciques.....	143
Tableau 36 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs calciques	143
Tableau 37 : Associations d'inhibiteurs calciques et d'autres molécules antihypertensives .	144
Tableau 38 : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : principes actifs et spécialités.....	146
Tableau 39 : Interactions médicamenteuses avec les IEC.....	147
Tableau 40 : ARAII : principes actifs et spécialités.....	148
Tableau 41 : Interactions médicamenteuses avec les ARAII.....	149
Tableau 42 : Les antihypertenseurs centraux : principes actifs et spécialités	150
Tableau 43 : Classification des hypolipémiants	154
Tableau 44 : Classification structurale proposée des principaux glucides.....	163
Tableau 45 : Exemple de table de valeurs des index glycémiques de quelques aliments.....	165
Tableau 46 : Les vitamines : propriétés et sources alimentaires	170
Tableau 47 : Caractéristiques de quelques sels minéraux	172
Tableau 48 : Relevé alimentaire à compléter par le patient.	173
Tableau 49 : Apports énergétiques conseillés pour la population française	175
Tableau 50 : Proportions des macronutriments pour une ration alimentaire équilibrée	175
Tableau 51 : Aliments riches en acides gras saturés	178
Tableau 52 : Les aliments riches en fibres	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 53 : Résumé des caractéristiques diététiques des macronutriments et de l'alcool ...	194

ABRÉVIATIONS

11 β -HSD	11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase
A.A.C.E	American Association of Clinical Endocrinologists
ABCA1	ATP binding cassette transporteur A1
A.D.A.	American Diabetes Association
ADH	hormone antidiurétique
ADO	antidiabétiques oraux
Adopt	a diabetes outcome progression trial
ADP	adénosine diphosphate
l'AFSSA	agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSaPS	agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGL	acides gras libres
AgRP	agouti-related protein
A.H.A.	American Heart Association
AHH	axe hypothalamo-hypophysaire
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
Akt	sérine/thréonine kinase
ALAT	alanine amino-transférase
ALFEDIAM	association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	adénosine monophosphate
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
AMPK	AMP activated protein kinase
ANC	apports nutritionnels conseillés
ANAES	agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSES	agence nationale de sécurité sanitaire
Apo	apolipoprotéine
ARAI	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARF1	ADP-ribosylation factor 1
ARNm	acide ribonucléique messenger
ASAT	aspartate amino-transférase
ASBT	apical sodium bile acide transporter
ASI	activité sympathomimétique intrinsèque
A.S.P	acylation stimulating protein
ATP	adénosine triphosphate
AVC	accident vasculaire cérébral
BB	β -bloquants
B/E rec.	récepteur B/E (LDL récepteur)
CARDIA	coronary artery risk development in young adults
CART	cocaine and amphetamin related transcript
c. à s.	cuillère à soupe
CE	cholestérol estérifié

CETP	protéine de transfert des esters de cholestérol
CHU	centre hospitalier universitaire
CML	cellules musculaires lisses
CNGPO	collectif national des groupements de pharmaciens d'officine
CoA	coenzyme A
CPT	carnitine palmitoyl transférase
CPT-I	carnitine palmitoyltransférase I
CRP	protéine-C réactive
CSP	code de la santé publique
DCI	dénomination commune internationale
DASH	dietary approaches to stop hypertension
DESIR	données épidémiologiques sur le syndrome d'insulinorésistance
DHA	acide docosahexaénoïque
Diu	diurétiques
DIU	dispositif intra-utérin
DP	degré de polymérisation
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
EMA	european medicines agency
EPA	acide eicosapentaénoïque
ESC	European society of cardiology
ESH	European society of hypertension
F	femmes
FABP2	fatty acid binding protein type 2
FIAF	fasting-induced adipose factor
GH	hormone de croissance
GIP	gastric inhibitory peptide
GLP1	glucagon like peptide de type 1
GLUT	glucose transporter
H	hommes
HAS	haute autorité de santé
HbA1c	hémoglobine glyquée
HCTZ	hydrochlorothiazide
HDL	high-density lipoprotein cholesterol
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HDLn	HDL naissante
HG	hyperglycémie
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale
HOMA	homeostasis model assessment
HMG Co-A	3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A
HPST	hôpital, patients, santé et territoire
HSD	hydroxystéroïde déshydrogénase
HTA	hypertension artérielle
I Ca	inhibiteurs calciques

ICAM-1	inter cellular adhesion molecule
IAG	inhibiteurs des alpha-glucosidases
I.D.F.	international diabetes federation
IDL	intermediate density lipoprotein
IDM	infarctus du myocarde
IDX- 1	islet-duodenum-homeobox-1
IEC	inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IGF-1	insulin-like growth factor
IL	interleukine
IL-1Ra	interleukin-1 receptor antagonist
IMC	indice de masse corporelle
iNOS	forme inductible de la mono-oxygénase synthase
INPES	institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INR	international normalized ratio
IRS	insulin receptor substrate
LCAT	lecithin-cholesterol acyl transferase
LDL	low-density lipoprotein
LH	hepatic lipase
LM	libération modifiée
LPL	lipoprotéine-lipase
LRP	LDL-receptor Related Protein
MCH	melanin concentrating hormone
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
MHD	mesures hygiéno-diététiques
MONICA	monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases
MONW	metabolically obese normal-weight
α -MSH	melanocyte-stimulating hormone α
MTP	microsomal tranfer protein
NAD	nicotinamide adénine dinucléotide
NASH	stéatose hépatique non alcoolique
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
NF	necrosis factor
NF-KB	nuclear factor-kappa B
NO	monoxyde d'azote
NPC1L1	niemann-pick c1-like 1
NPH	neutral protamin hagedorn
NPY	neuropeptide y
NYHA	New-York heart association
OAP	œdème aigu du poumon
O.M.S.	organisation mondiale de la santé
PA	pression artérielle
PAD	pression artérielle diastolique
PAI 1	plasminogen activator inhibitor 1
PAS	pression artérielle systolique

PECH	programme éducatif canadien sur l'hypertension
PI	phosphatidylinositol
PIP2	phosphatidylinositol biphosphate
PIP3	phosphatidylinositol trisphosphate
PKC	protéine kinase C
PLTP	phospholipid transfer protein
PNNS	programme national nutrition santé
PPAR γ	peroxisome proliferator activated receptor γ
PRIME	prospective epidemiological study of myocardial infarction
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RTH	rapport taille sur hanche
RVP	résistances vasculaires périphériques
SAA3	sérum amyloïde A 3
SC	sous-cutanée
sdLDL	LDL petite et dense
SNC	système nerveux central
SRA	système rénine-angiotensine
SREBP-1c	sterol regulatory element binding protein-1c
SR-B1	scavenger receptor class B type 1 (récepteur des HDL)
SU	sulfamides hypoglycémiants
TG	triglycérides
TIMP	inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases
TNF- α	facteur de nécrose tumorale α
TT	tour de taille
TZDs	thiazolidindiones
UCP-2	uncoupling protein de type 2
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UV	ultra-violets
VLDL	very low-density lipoprotein
WHO	world health organization
ZDF	zucker diabetic fatty

**LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS
LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE
ET DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ**

Introduction

Le concept de syndrome métabolique, décrit pour la première fois dans les années 1980, a été et reste encore aujourd'hui le sujet de nombreux débats. Certaines études s'attachent à comprendre la complexité étiologique et physiopathologique qui le caractérise, tandis que d'autres contestent jusqu'à son existence.

Ce syndrome constitue l'association chez un même individu d'une obésité abdominale, d'une hyperglycémie, d'une dyslipidémie et d'une pression artérielle élevée, cortège d'anomalies témoignant d'un dysfonctionnement métabolique sous-jacent. Malgré les débats sur l'intérêt de définir un tel syndrome, plusieurs études ont démontré que sa présence reflétait un risque accru de diabète et de maladies cardiovasculaires. Ainsi, la sédentarité, le surpoids, l'obésité, un mauvais équilibre alimentaire, etc., sont autant de facteurs impliqués dans la physiopathologie de ce syndrome.

Nous allons dans un premier temps étudier l'émergence du concept de syndrome métabolique depuis les années 1980, puis nous verrons les différentes définitions qui se sont succédées jusqu'en avril 2010, où l'Organisation Mondiale de la Santé a proposé une harmonisation de la définition de ce concept. Dans un second temps, nous aborderons en détails les différentes hypothèses pouvant expliquer la physiopathologie du syndrome métabolique, en tentant de déterminer la part de l'insulinorésistance et de l'obésité abdominale dans la survenue des anomalies métaboliques observées dans ce syndrome. Nous établirons en quelque sorte un état des lieux des données actuelles concernant ce concept, ce qui nous permettra par la suite d'évoquer les actions thérapeutiques à mener pour lutter contre les conséquences cardiovasculaires du syndrome métabolique. Nous verrons alors qu'une prise en charge médicamenteuse de chacune des anomalies métaboliques est une possibilité thérapeutique, mais que la principale démarche sera préventive et consistera en la mise en place de règles hygiéno-diététiques basées essentiellement sur l'hygiène alimentaire et l'activité physique. Il s'agira en effet de favoriser au maximum la prévention du risque cardiovasculaire induit par le syndrome métabolique et c'est dans ce cadre que nous envisagerons la place du pharmacien d'officine, au travers d'un exemple concret. En effet, celui-ci aura un important rôle à jouer dans la prévention du risque cardiovasculaire, tant par sa compétence en matière de santé et de connaissance du médicament que par sa disponibilité pour les patients.

I. Définition, concept et critères diagnostiques du syndrome métabolique

I-1. Définition

Le terme « syndrome » (du grec *sundromê* signifiant « concours ») désigne un ensemble de symptômes qu'un individu peut présenter dans le cadre d'une maladie ou dans des circonstances cliniques inhabituelles mais pas obligatoirement pathologiques. De plus, la maladie désigne un état morbide dont on connaît le plus souvent la cause, ce qui n'est pas le cas dans le syndrome.

Le « métabolisme » (du grec *meta* signifiant « changement, participation » et *ballên* signifiant « lancer ») désigne l'ensemble des réactions biochimiques se produisant au sein de l'organisme et par lesquelles certaines substances s'élaborent (anabolisme) ou se dégradent (catabolisme). Les métabolismes des glucides et des lipides constituent les principales voies du métabolisme énergétique. Leur régulation est complexe et permet le maintien de l'homéostasie, en équilibrant la balance énergétique entre apports nutritionnels et dépenses énergétiques.

Selon l'O.M.S., le terme de « syndrome métabolique » semble le plus approprié pour nommer ce concept. Cependant d'autres ont choisi le nommer « syndrome X », « syndrome d'insulinorésistance », « syndrome dysmétabolique », « syndrome cardiométabolique », ou encore, plus récemment, « syndrome de la bedaine ». Ces termes désignent tous un syndrome qui possède approximativement les mêmes composantes ; cependant le nom attribué dépend de la problématique soulevée par les auteurs. En effet, certains s'intéresseront aux causes de ce syndrome (insulinorésistance, inflammation ...) et d'autres aux conséquences (diabète, pathologies cardiovasculaires ...) [Legry 2009].

L'origine de ce syndrome reste cependant mal connue. Dans tous les cas, sa présence chez un individu est corrélée avec le risque de survenue d'un diabète de type 2 et d'athérosclérose (accumulation de lipides et de cellules dans les artères) et donc avec le risque cardiovasculaire.

I-2. Développement du concept de syndrome métabolique

Le concept de syndrome métabolique est apparu dès 1923 : Kylin, médecin suédois, observa une association entre hyperglycémie, hypertension et la maladie de la goutte [Kylin 1923].

À la fin de la seconde guerre mondiale, J. Vague, Professeur à l'université de Marseille, observe une corrélation entre la répartition du tissu adipeux et le risque de diabète et de maladies cardiovasculaires [The metabolic syndrome institute]. Il a noté que « L'excès de graisse est dangereux en raison des complications métaboliques. Une femme de poids normal possède deux fois la masse grasse d'un homme, c'est-à-dire celle d'un homme obèse. Cependant, elle meurt plus tard et plus rarement des complications métaboliques de l'obésité. » ; puis il a proposé une classification des obésités, androïdes ou gynoïdes (Figure 1). Il appela obésité androïde cette disposition tronculaire des graisses, par opposition

à l'obésité gynoïde qui correspond à une accumulation préférentielle des graisses au niveau des fesses et des hanches [Vague 1947].

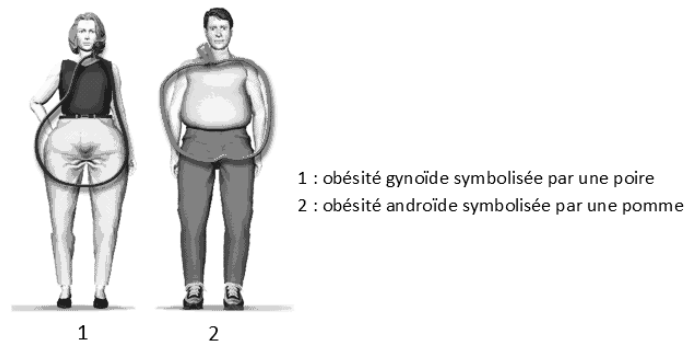


Figure 1 : Obésité gynoïde et obésité androïde [D'après Laville 2010].

Plus tard, en 1956, il reliera obésité androïde et athérosclérose [Vague 1956].

Environ dix ans après, Crepaldi identifie un état de résistance à l'insuline chez les patients modérément obèses ayant une hyperglycémie modérée à jeun et un taux de triglycérides sériques élevé [The Metabolic Syndrome Institute].

Au début des années 1980, Krotkiewski et les suédois Björntorp et Sjöström ont établi un index : tour de taille/tour de hanche. Cet outil leur permet de mettre en évidence qu'une obésité abdominale était associée aux dyslipidémies (notamment à l'hypertriglycéridémie), à l'hypertension artérielle, à l'hyperinsulinémie et à l'hyperglycémie à jeun, et exposait donc à un risque augmenté de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires [Krotkiewski 1983].

En 1987, Ferrannini émet l'hypothèse que l'hypertension essentielle résulterait d'un état d'insulinorésistance [Ferrannini 1987]. Au cours des décennies suivantes, l'intérêt s'est concentré sur la participation éventuelle de la résistance à l'insuline comme un critère de rattachement des anomalies constituant le syndrome métabolique.

En 1988, dans la Banting Lecture de l'American Diabetes Association, Reaven décrivait le concept de l'altération de l'action de l'insuline comme point central d'une constellation d'anomalies métaboliques. Ainsi, associait-il hypertension artérielle, troubles de la glycorégulation et de la sensibilité à l'insuline, et perturbations du bilan lipidique (diminution du HDL-cholestérol, augmentation des triglycérides). C'est ce qu'il appela « syndrome d'insuline-résistance » ou « syndrome X », déjà reconnu comme associé au risque cardiovasculaire [Reaven 1988]. Cependant, Reaven n'incluait pas l'obésité dans ce syndrome.

Enfin, Kaplan décrit le « quatuor mortel » en 1989 : l'association entre obésité abdominale, intolérance au glucose, hypertriglycéridémie et hypertension artérielle [Kaplan 1989].

Parallèlement, le développement de la mesure du tissu adipeux viscéral par scanner ou échographie, a permis d'établir un lien fort entre tissu adipeux viscéral et dyslipidémie, troubles glycémiques, état prothrombotique et état inflammatoire [Fujioka 1987]. Ainsi, une personne non obèse mais présentant un excès de tissu adipeux viscéral peut-elle présenter une insulino-résistance comme Reaven l'avait montré [Tsai 2009].

Depuis la première définition officielle du syndrome métabolique publiée par un groupe de travail de l'O.M.S. en 1999, un certain nombre d'autres définitions ont été proposées. Les plus largement acceptées d'entre elles ont été produites par le European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) et le National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Cependant, le terme de « syndrome métabolique » sera inventé en 1998 par l'Organisation Mondiale de la Santé et deviendra le plus populaire.

Finalement, en octobre 2009, il semblerait que les sociétés savantes se soient entendues afin de trouver une définition commune.

I-3. Critères de diagnostic

Aujourd'hui, la communauté scientifique s'accorde quant à la nature des anomalies composant le syndrome métabolique (Figure 2).

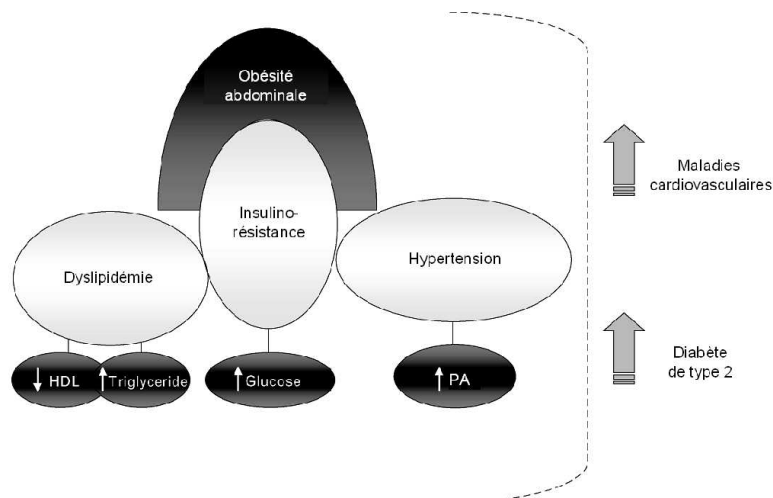


Figure 2 : Composantes du syndrome métabolique et morbidité associée [Doria 2008].

HDL : high-density lipoprotein cholesterol ; PA : pression artérielle.

Cependant, jusqu'en octobre 2009, aucun consensus n'était trouvé concernant les seuils qui serviront de diagnostic.

Jusqu'à cette date, les sociétés savantes ont cherché à clarifier et standardiser les observations en proposant des définitions précises du syndrome métabolique. Plusieurs associations et organismes se sont penchés sur le sujet en se heurtant aux mêmes problèmes :

quel paramètre utiliser pour définir chaque composante, quelle méthode utiliser pour les mesurer, quelle valeur seuil appliquer pour définir l'anormalité, et enfin comment pondérer chaque item de la définition pour refléter au mieux son rôle dans la physiopathologie du syndrome métabolique ?

Nous allons donc décrire les différentes définitions, les plus connues et les plus utilisées aujourd'hui, en essayant d'argumenter les choix des auteurs concernant les items et les seuils, pour aboutir à une définition actuelle sur laquelle les principaux organismes semblent s'être accordés, jusqu'à nouvel ordre.

I-3-1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)

L'O.M.S. fut la première organisation à établir une définition de ce syndrome [Alberti 1998] ; elle avait pour principal objectif de fournir un outil dans la prévention du risque cardiovasculaire. De plus, elle a également eu pour effet d'ouvrir le débat entre les associations qui ont alors pu s'appuyer sur une base commune.

Cependant, cette définition complexe est difficilement applicable en pratique quotidienne. Elle propose en effet de réaliser un clamp euglycémique hyperinsulinique qui ne peut se prévoir qu'au cours d'une hospitalisation encadrée et ne peut donc s'appliquer qu'à une minorité de patients et non à l'ensemble d'une population comme le voudrait l'objectif de prévention.

La régulation du glucose est un élément clé selon l'O.M.S. ; son évaluation reste difficile en dehors d'un contexte de recherche et l'utilisation d'un marqueur intermédiaire (insulinémie à jeun, index HOMA - homeostasis model assessment estimated insulin resistance = insulinémie à jeun X glycémie à jeun/22,5 → insulino-résistance si index > 1,64) n'est pas définie (Tableau 1).

La micro-albuminurie, critère présent uniquement dans la définition de l'O.M.S., est en pratique d'une fréquence faible chez les sujets non diabétiques [Junquero 2005].

De plus, l'indice de masse corporelle (IMC) n'est pas l'indice le plus fiable concernant la mesure du risque cardiovasculaire et le tour de taille se révélera être un meilleur indicateur car il est bien mieux corrélé avec la masse grasse viscérale.

Cette définition présente donc de nombreuses limites qui font qu'elle n'est pas la plus utilisée.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l'O.M.S de 1998 [D'après Alberti 1998].

Une insulino-résistance et/ou des anomalies de la régulation du glucose, qui se caractérisent par :	
Un diabète de type 2	Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L, ou HGPO après deux heures $\geq 11,1$ mmol/L
Et/ou une hyperglycémie modérée à jeun	Entre 6,1 et 7,0 mmol/L
Et/ou une intolérance au glucose	HGPO à 2 heures entre 7,8 et 11,1 mmol/L
Et/ou une glycémie à jeun normale, mais une réponse au clamp hyperinsulinémique euglycémique anormale	Captation du glucose en deçà du quartile inférieur
Et au moins deux des critères suivants :	
Hypertension artérielle ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur	PA $\geq 140/90$ mmHg
Dyslipidémie ou la prise d'un traitement hypolipémiant	TG $\geq 1,7$ mmol/L et/ou HDL-C $< 0,9$ mmol/L (H), $< 1,0$ mmol/L (F)
IMC	> 30 kg/m ²
RTH	$> 0,90$ (H), $> 0,85$ (F)
Microalbuminurie	Albuminurie ≥ 20 μ g/min ou Albumine/créatinine ≥ 30 mg/g

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; PA : pression artérielle ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ; IMC : indice de masse corporelle ; RTH : Rapport taille sur hanche.

I-3-2. Définition de l'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (1999)

La définition de l'EGIR est proche de celle de l'O.M.S. car elle privilégie elle aussi le mécanisme, l'insulino-résistance, et comporte des alternatives (et/ou pour plusieurs critères) ce qui en limite le caractère opérationnel (Tableau 2) [Eschwege 2005].

Cependant, cette définition européenne exclu de sa définition les personnes diabétiques et considère le diabète de type 2 plutôt comme la conséquence du syndrome métabolique.

De plus, elle ne considère pas l'IMC comme un marqueur en soi, contrairement à la proposition de l'O.M.S. Elle ne retient pas non plus le rapport tour de taille sur tour de hanches, de plus en plus abandonné, mais simplement le tour de taille. Par ailleurs, elle retient des valeurs quelque peu différentes pour la pression artérielle (en distinguant la pression artérielle systolique et diastolique comme des critères distincts), le taux de triglycérides et le niveau de cholestérol HDL [Luyckx 2004].

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l'EGIR de 1999 [D'après Balkau 1999].

Une hyperinsulinémie à jeun :	
Insulinémie à jeun	$\geq 75^{\text{ème}}$ percentile
Et au moins deux des critères suivants :	
Une hyperglycémie modérée à jeun	Entre 6,1 et 7,0 mmol/L
Hypertension artérielle systolique ou diastolique ou traitement anti-hypertenseur	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg
Dyslipidémie ou traitement de l'anomalie lipidique	TG $\geq 2,0$ mmol/L HDL-C $< 1,0$ mmol/L
Tour de taille	≥ 94 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes.

I-3-3. Définition du NCEP-ATP III (2001)

En 2001, le groupe d'experts américains du National Cholesterol Education Program (N.C.E.P.) rédige un troisième rapport traitant de la prise en charge des dyslipidémies de l'adulte, intitulé Adult Treatment Panel III (A.T.P. III) (Tableau 3) [NCEP 2001]. Il concerne la prévention primaire de coronaropathie chez des patients ayant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire. La première anomalie à considérer est l'augmentation du LDL-cholestérol. En second lieu, il identifie les sujets dont l'association de plusieurs facteurs de risque, le syndrome métabolique, nécessite une prise en charge intensifiée.

Selon ces experts, un individu entre dans la définition du syndrome métabolique s'il présente trois anomalies parmi les cinq recensées. Elle n'inclut pas les individus traités pour un diabète, une hypertension ou une dyslipidémie.

Tableau 3 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III de 2001 [D'après NCEP 2001].

Trois critères parmi les suivants :	
Obésité abdominale : Tour de taille	≥ 102 cm (H), ≥ 88 cm (F)
Dyslipidémie	TG ≥ 1,7 mmol/L HDL-C < 1,04 mmol/L (H) < 1,29 mmol/L (F)
Hypertension artérielle	PA ≥ 130/85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 6,1 mmol/L

H : Hommes ; F : Femmes ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; PA : pression artérielle.

Cette définition du syndrome métabolique ne prend en compte ni le taux d'insulinémie, ni le niveau de sensibilité à l'insuline, contrairement à la définition de l'O.M.S. ou de l'EGIR. Elle a cependant le mérite de permettre son application dans la pratique clinique quotidienne, mais il faut bien se rendre compte qu'il n'est pas clairement établi actuellement que les cinq composantes du syndrome entraîne un risque comparable de complications cardiovasculaires [Luyckx 2004].

Il est important de noter que cette définition du syndrome métabolique est celle qui a été retenue par la troisième Task Force européenne pour la prévention des maladies cardiovasculaires [Debacker 2003]. Cette Task Force, regroupant une série impressionnante de sociétés européennes impliquées à des titres divers dans la lutte contre l'athérosclérose, a reconnu nominalement le syndrome métabolique comme un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire prématurée alors que les deux premiers consensus de la Task Force en 1994 et 1998 n'en faisaient pas mention. Ce choix européen dans la définition du syndrome métabolique ajoute un crédit considérable à celle proposée par le NCEP-ATP III. Ceci est d'autant plus vrai que la définition du syndrome métabolique proposée par le NCEP-ATP III a également reçu l'aval de la communauté cardiologique lors d'une conférence du National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association [Grundy 2004].

I-3-4. Définition de l'A.A.C.E. (2003)

En 2003, l'American Association of Clinical Endocrinologists (A.A.C.E.) fournit une nouvelle définition du syndrome métabolique, envisagé par les auteurs comme le syndrome d'insulinorésistance. Les critères apparaissent comme un compromis entre ceux proposés par les définitions du NCEP-ATP III et l'O.M.S. (Tableau 4) [Einhorn 2003].

Les experts considèrent qu'il existe des individus « à risque » de développer le syndrome d'insulinorésistance. Ils établissent une liste indicative de ces facteurs de risque et considèrent que plus le patient présente de facteurs, plus il est à risque de présenter le syndrome. Toutefois, ils précisent que seul le clinicien décidera du diagnostic en tenant compte des antécédents, de l'examen clinique et des résultats de biologie. Cette liste n'est pas limitative. Les facteurs de risque pris en compte sont les suivants :

- excès de poids : IMC > 25 kg/m² ;
- tour de taille > 102 cm (H), > 88 cm (F), (10-15% de moins pour les non-Caucasiens) ;
- un mode de vie sédentaire ;
- âge > 40 ans ;
- appartenance ethnique des non-Caucasiens ;
- antécédents familiaux (diabète de type 2, hypertension, maladies cardiovasculaires) ;
- antécédents d'intolérance au glucose ou de diabète gestationnel ;
- diabète ;
- acanthosis nigricans ;
- syndrome des ovaires polykystiques ;
- stéatose hépatique non alcoolique.

De plus, les experts définissent des anomalies caractéristiques du syndrome. Ils considèrent que si un patient à risque présente deux anomalies ou plus, il entre dans la définition du syndrome d'insulinorésistance.

Cependant, il n'existe aucun test disponible pour définir l'insulinorésistance dans la pratique clinique courante, et l'HGPO constitue une meilleure preuve d'insulinorésistance que l'hyperglycémie modérée à jeun.

Cette définition ne permet pas la réalisation d'études épidémiologiques car les critères fournis sont trop imprécis, mais elle a le mérite de laisser une plus grande liberté d'action au clinicien dans son diagnostic.

Tableau 4 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l'A.A.C.E. de 2003 [D'après Einhorn 2003].

Anomalies caractéristiques :	
Une hyperglycémie modérée à jeun ou 2h après l'HGPO	Entre 6,1 et 7,0 mmol/L Entre 7,8 et 11,1 mmol/L
Dyslipidémie	TG \geq 1,7 mmol/L HDL-C < 1,04 mmol/L (H) < 1,29 mmol/L (F)
Hypertension artérielle	PA \geq 130/85 mmHg

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ; PA : pression artérielle.

I-3-5. Définition de l'American Heart Association (A.H.A.) (2005)

En 2005, l'A.H.A. publie dans *Circulation*, le journal de l'association, un article qui valide la définition proposée pas le NCEP-ATP III mais qui lui apporte quelques modifications (Tableau 5) [Grundy 2005].

Tableau 5 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l'A.H.A. de 2005 [D'après Grundy 2005].

Trois critères parmi les suivants :	
Obésité abdominale : Tour de taille	\geq 102 cm (H) \geq 88 cm (F)
Dyslipidémie ou traitement de l'anomalie lipidique	TG \geq 1,7 mmol/L HDL-C < 1,03 mmol/L (H) < 1,30 mmol/L (F)
Hypertension artérielle systolique ou diastolique ou traitement anti-hypertenseur	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg
Glycémie à jeun ou traitement de l'anomalie	\geq 5,6 mmol/L

H : Hommes ; F : Femmes ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

Concernant le seuil de la glycémie à jeun, il est abaissé à 5,6 mmol/L suite aux nouvelles recommandations de l’American Diabetes Association (A.D.A.).

De plus, on considère ici que la prise d’un traitement médicamenteux correcteur d’une anomalie lipidique, tensionnelle ou glycémique constitue un critère d’inclusion.

I-3-6. Définition de l’International Diabetes Federation (I.D.F.) (2005)

L’I.D.F. regroupe en 2005 un comité d’experts, de différentes spécialités en rapport avec le risque cardiovasculaire et de nationalités différentes, afin de proposer une définition « universelle » du syndrome métabolique [Alberti 2005].

Pour établir le diagnostic de syndrome métabolique à l’aide de cette définition, le patient devra présenter une obésité centrale ainsi que deux critères parmi lesquels on retrouve ceux proposés par l’A.H.A., ainsi que les traitements des anomalies qui sont également pris en compte (Tableau 6 et 7).

Tableau 6 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition de l’I.D.F. de 2005 [D’après Alberti 2005].

Une obésité centrale :	
Tour de taille Ou IMC	Selon le groupe ethnique* > 30 kg/m ²
Et au moins deux des critères suivants :	
Dyslipidémie ou traitement de l’anomalie lipidique	TG ≥ 1,7 mmol/L HDL-C < 1,03 mmol/L (H) < 1,30 mmol/L (F)
Hypertension artérielle ou traitement de l’hypertension	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun ou traitement de l’anomalie	≥ 5,6 mmol/L

*Cf. tableau 7 ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ;
PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

En effet, la nouvelle définition repose sur un critère indispensable qu’est l’obésité centrale que l’on va mesurer grâce au tour de taille. Cependant, cette mesure n’est pas nécessaire si le patient présente un IMC supérieur à 30 kg/m². De plus, elle propose d’adapter le critère du tour de taille en fonction de l’appartenance ethnique du patient ce qui permet une utilisation pratique de cette définition, tout en gardant en tête les spécificités métaboliques de l’individu en fonction de son ethnie.

Tableau 7 : Dimensions du tour de taille en fonction des spécificités ethniques
[D'après Alberti 2005]

Groupe ethnique	Tour de taille
Européens	≥ 94 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Asiatiques du sud	≥ 90 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Chinois	≥ 90 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Japonais	≥ 85 cm (H) ; ≥ 90 cm (F)

H : Hommes ; F : Femmes.

I-3-7. Proposition originale du groupe de la «Québec Cardiovascular Study»

Parmi les nombreux facteurs de risque impliqués dans le syndrome métabolique, l'équipe de la « Québec Cardiovascular Study », après avoir mis en exergue l'hyperinsulinémie en tant que facteur de risque coronarien indépendant, a particulièrement insisté sur une triade appelée « triade athérogénique » [Luyckx 2004].

Elle comporte l'association d'une élévation de l'insulinémie à jeun, d'une augmentation de l'apolipoprotéine B (apo-B) et d'une diminution de la taille des particules LDL, anomalies fréquemment rencontrées chez les sujets masculins avec obésité viscérale.

Il a été rapporté que les sujets porteurs de cette triade ont un risque vingt fois supérieur de coronaropathie que les sujets non porteurs, alors que le risque relatif n'est accru que de quatre fois environ si l'on prend en considération la triade lipidique classique (taux de LDL et triglycérides accrus et de HDL abaissé).

Cependant, pour une application en pratique clinique quotidienne facilitée, l'équipe de Després a recherché un algorithme plus simple et moins onéreux, susceptible d'être utilisé en routine clinique [Lemieux 2000]. C'est dans ce but qu'elle a introduit le concept de tour de taille hypertriglycéridémique ou « hypertriglyceridemic waist ». En effet, plus de 80% des hommes avec simultanément un tour de taille accru (≥ 90 cm) et une hypertriglycéridémie (≥ 180 mg/dl ou 2,02 mmol/L) sont porteurs de cette triade métabolique et présentent donc un risque très élevé de développer une maladie coronarienne. À l'inverse, parmi les sujets avec un tour de taille < 90 cm et des triglycérides < 180 mg/dl, seulement 10% sont porteurs de la triade athérogénique.

I-3-8. Harmonisation de la définition du syndrome métabolique

En octobre 2009, six sociétés savantes, compétentes dans le domaine du risque cardiovasculaire, se sont regroupées pour établir un état des lieux de la situation concernant l'identification du syndrome métabolique et harmoniser sa définition (Tableau 8) [Alberti 2009].

Ainsi, l'International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, le National Heart, Lung, and Blood Institute, l'American Heart Association, la World Heart Federation, l'International Atherosclerosis Society et l'International Association for the Study of Obesity sont d'accord sur le fait qu'il faut accorder une plus grande attention aux complications de l'obésité et au syndrome métabolique.

De plus, malgré les différends opposant les intervenants, un consensus a été établi quant à la terminologie et le terme de « syndrome métabolique » est désormais adopté.

Cependant, un désaccord considérable persiste entre les différents groupes d'experts concernant les critères de diagnostic. Différentes définitions ayant été proposées, cela a conduit à une certaine confusion des cliniciens quant à l'identification des sujets porteurs du syndrome. Il existe également une controverse sur le fait de classer le syndrome métabolique en tant que syndrome à part entière ou bien en tant qu'ensemble de phénotypes non apparentés.

Tableau 8 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition harmonisée de 2009 [D'après Alberti 2009].

Trois critères parmi les suivants :	
Obésité abdominale : Tour de taille	Selon le groupe ethnique* et la définition nationale adoptée
Dyslipidémie ou traitement de l'anomalie lipidique	TG \geq 1,7 mmol/L HDL-C < 1,00 mmol/L (H) < 1,30 mmol/L (F)
Hypertension artérielle ou traitement de l'hypertension	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg
Glycémie à jeun ou traitement de l'anomalie	\geq 5,6 mmol/L

*Cf. tableau 9 ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ;
PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

Concernant les critères de diagnostic, la physiopathologie du syndrome reste mal connue et de ce fait la discussion porte sur la place la plus importante à accorder à tel ou tel critère. Cependant, à propos du risque cardiovasculaire, les experts s'accordent sur le rôle des dyslipidémies athérogènes, et concernant le risque de diabète, sur l'importance de l'insulinorésistance, sans pour autant pouvoir relier ces deux risques au niveau des mécanismes physiopathologiques.

Finalement, une définition commune a pu être temporairement trouvée, avec toutefois quelques réserves. Le syndrome métabolique est diagnostiqué lorsque l'individu présente trois critères parmi les cinq.

En revanche, la mesure du tour de taille devra tenir compte du groupe ethnique du patient et des définitions nationales qui seront adoptées pour ce critère. Pour les personnes originaires de différentes ethnies, la décision reviendra au clinicien.

De plus, on tiendra compte de la prise d'un traitement médicamenteux correcteur d'une anomalie entrant dans la définition.

Malgré les progrès considérables vers une définition universelle, les organisations composant ce comité d'harmonisation prévoient de se réunir de nouveau dans un avenir proche afin de déterminer si les nouveaux critères établis, notamment concernant le tour de taille, sont appropriés et efficaces. De plus elles encouragent le développement d'études concernant la corrélation de ce critères et des risques cardiovasculaires.

Tableau 9 : Dimensions du tour de taille selon les spécificités ethniques et les définitions nationales [D'après Alberti 2009].

Groupe ethnique	Organisations	Tour de taille
Europoïdes	I.D.F.	≥ 94 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Caucasiens	O.M.S.	≥ 94 cm (H), ≥ 80 cm (F) (risque accru) ≥ 102 cm(H), ≥ 88 cm (F) (risque maximum)
États unis, Canadiens, Européens	A.H.A, Health Canada, European Cardiovascular Societies	≥ 102 cm(H), ≥ 88 cm (F)
Asiatiques (dont japonais)	I.D.F., O.M.S.	≥ 90 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Japonais	Japanese Obesity Society	≥ 85 cm (H), ≥ 90 cm (F)
Chinois	Cooperative Task Force	≥ 85 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Moyen orient, méditerranéens, africains subsA.H.A.riens	I.D.F.	≥ 94 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Ethnies d'Amérique centrale et du sud	I.D.F.	≥ 90 cm (H), ≥ 80 cm (F)

I.D.F. : International Diabetes Federation ; O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé ; A.H.A. : American Heart Association ; H : Hommes ; F : Femmes.

Ainsi, un nouveau rapport de consultation des experts de l'O.M.S. a été publié en avril 2010 dans la revue Diabetologia [Simmons 2010], présentant les conclusions des experts qui ont évalué l'utilité du concept de syndrome métabolique par rapport à quatre domaines clés : la physiopathologie, l'épidémiologie, la clinique et la santé publique.

Les conclusions de ce rapport précisent que l'utilité pratique du concept est très limitée et modifie ses recommandations quant aux objectifs des études scientifiques à poursuivre. Le syndrome métabolique est désigné ici comme une condition pré-morbide plutôt que comme diagnostic clinique, et devra exclure les personnes atteintes de diabète ou de maladies cardiovasculaires.

La politique de l'O.M.S. concernant le syndrome métabolique ne sera donc plus la recherche d'une définition consensuelle (car celle-ci semble ne pas exister) mais :

- l'approfondissement des connaissances sur l'étiopathogénie du syndrome : élucider les voies métaboliques communes qui sous-tendent le développement du diabète et des maladies cardiovasculaires, y compris dans le syndrome métabolique ;

- la recherche de déterminants génétiques prédisposant au risque métabolique en début de vie ;

- le développement et l'évaluation de stratégies spécifiques pour identifier et réduire les risques de maladies cardiovasculaires et de diabète, en fonction des ressources disponibles ;

- le développement et l'évaluation des stratégies de prévention basées sur la population.

Il semble donc que devant les désaccords entre les détracteurs et les partisans du concept, qui perdurent depuis maintenant de nombreuses années, la commission d'experts ait décidé qu'il était temps de canaliser l'énergie et les ressources dépensées vers un but de prévention, de dépistage des maladies cardiovasculaires et du diabète, et vers la découverte d'une existence physiopathologique réelle ou non.

I-4. Conclusion

Finalement, ces questions ont une importance à l'échelle mondiale, en matière de santé publique ; toutefois, en pratique quotidienne, chez le médecin généraliste ou à l'officine, est-il important de savoir si le seuil d'hyperglycémie à jeun est de 5,6 mmol/L ou de 6,1 mmol/L (par exemple) ? Ou bien de savoir qu'une personne présentant un morphotype d'obésité androïde avec un bilan lipidique perturbé et des antécédents familiaux évocateurs, ou une glycémie à jeun un peu élevée, ou une tension artérielle qui augmente, entre dans la catégorie des personnes à risque de déclencher une maladie cardiovasculaire ou un diabète ?

Dans tous ces cas, il s'agira d'un signal d'alarme qui devra déclencher chez le professionnel de santé un réflexe de conseil en matière d'hygiène de vie, ainsi qu'une surveillance plus importante du patient, tant au niveau des examens cliniques et biologiques que de l'éducation thérapeutique.

II. Épidémiologie du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique étant le regroupement d'anomalies pour lesquelles le lien de cause à effet n'est pas vérifié, la prévalence dans les populations est très fluctuante.

En effet, selon la définition utilisée, la population étudiée (âge, sexe, classe sociale ...), la zone géographique ciblée, les résultats d'études seront d'une grande variabilité ; d'où la nécessité d'une harmonisation de la définition.

Ces dernières années, il a été clairement démontré que ce syndrome est fréquent et qu'il a une prévalence en hausse dans le monde entier, ce qui est largement corrélé à l'obésité croissante et aux modes de vie sédentaires.

Devant la complexité et le nombre d'études réalisées sur le sujet, je me suis concentrée essentiellement sur les données épidémiologiques de la population française.

Nous allons donc nous intéresser prioritairement aux études menées en France ces dernières années afin d'envisager l'étendue de la répartition du syndrome métabolique dans notre pays.

II-1. Prévalence

II-1-1. Prévalence en fonction de la définition

Les seuils et les paramètres utilisés par chaque définition varient et permettent pour chacune l'inclusion plus ou moins importante d'individus. Ainsi, plus les seuils sont pathologiques, plus le nombre de personnes concernées diminue.

Rantala a analysé les variations de prévalence dans un groupe d'individus finlandais en fonction de dix définitions du syndrome métabolique et a rapporté des différences considérables dans les prévalences allant de 0,8 à 35,3% [Rantala 1999].

En ce qui concerne la population française, les données de la cohorte de l'étude DÉSIR (Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulinorésistance), regroupant 2109 hommes et 2184 femmes de 30 à 64 ans recrutés parmi des volontaires assurés sociaux bénéficiant d'examen périodiques dans dix centres d'examen du centre Ouest de la France ont été étudiées pour analyser la prévalence du syndrome métabolique selon l'âge et le sexe et pour les définitions de l'O.M.S., de l'EGIR et du NCEP-ATP III. Dans cette population, la fréquence du syndrome est plus élevée selon la définition de l'O.M.S. (chez les hommes) et toujours plus faible selon celle du NCEP-ATP III. Chez les femmes, la prévalence est relativement équivalente selon les définitions de l'EGIR et de l'O.M.S. (Figure 3).

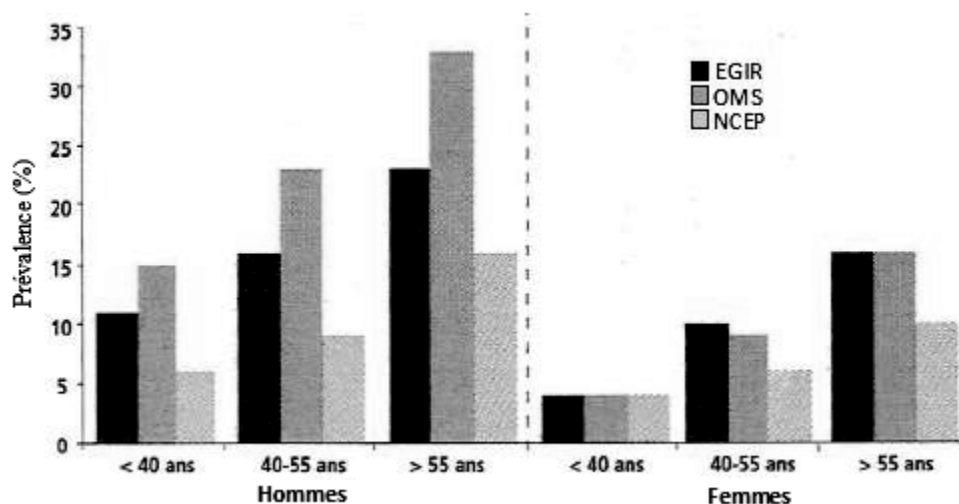


Figure 3 : Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe et l'âge dans la cohorte DÉsir d'après les définitions de l'O.M.S., l'EGIR et du NCEP-ATP III [Eschwege 2005].

La définition de l'EGIR exclue les individus diabétiques ; elle est moins inclusive que celle de l'O.M.S. La définition du NCEP-ATP III est la moins inclusive, notamment parce qu'elle n'inclut pas les personnes suivant déjà les traitements des anomalies concernées et que le seuil choisi pour le tour de taille est plus élevé.

D'autres études se sont déroulées en France et ont également comparé plusieurs définitions (Tableau 10).

Tableau 10 : Exemples de prévalence du syndrome métabolique en France selon la définition étudiée.

Étude	Effectif	Age	Hommes (%)			Femmes (%)		
			N.C.E.P.	I.D.F.	A.H.A.	N.C.E.P.	I.D.F.	A.H.A.
[Balkau 2007]	39000	20-74	10	21	18	9	17	14
[Dallongeville 2005]	3359	35-64	N.C.E.P. 23			N.C.E.P. 16,9		
[Bataille 2006]	10592	50-59	N.C.E.P. 29,7	I.D.F. 38,9	O.M.S. 35,5	-		

NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III ; I.D.F. : International Diabetes Federation ; A.H.A. : American Heart Association ; O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé.

Dans ce tableau, on voit que la définition de l'I.D.F., dont l'obésité abdominale est le prérequis, est plus inclusive que celles du N.C.E.P. ou de l'A.H.A. Cette dernière est plus inclusive que celle du N.C.E.P. du fait de l'abaissement du seuil d'hyperglycémie à 5,6 mmol/L, de la prise en compte des traitements et de l'inclusion des individus ayant un tour de taille supérieur.

Dans l'étude PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) [Bataille 2006], la population est plus ciblée au niveau de la tranche d'âge étudiée, et l'on constate que la prévalence selon la définition de l'I.D.F. est encore plus importante que selon celle de l'O.M.S.

De plus, pour une même définition, les prévalences trouvées peuvent être très différentes selon d'autres paramètres que nous étudierons plus loin comme l'âge, le sexe ou la zone géographique.

II-1-2. Prévalence en fonction de la population étudiée

Pour cette partie nous nous intéresserons surtout à trois grandes études menées en France ces dernières années. Ces études se sont déroulées sur trois cohortes de populations différentes. Deux sont constituées d'individus volontaires recrutés dans des centres de santé pour les assurés sociaux, DÉsir pour la région Centre-Ouest [Balkau 2003] et I.P.C. pour l'Ile-de-France (étude SYMFONIE) [Pannier 2006], et la troisième provient de l'étude MONICA réalisée par tirage au sort à partir des listes électorales de trois villes (Lille, Strasbourg, Toulouse) [Gomila 2003]. Ces études regroupent donc un grand nombre de sujets représentatifs de la population française, avec autant d'hommes que de femmes.

II-1-2-1. En fonction du sexe des individus

Dans l'étude de la cohorte DÉsir, dont nous avons étudié les détails plus haut (Figure 3), on voit que selon les trois définitions et pour une tranche d'âge identique, la prévalence du syndrome chez les hommes est toujours supérieure à celle chez les femmes [Balkau 2003]. On peut également souligner que l'anomalie du syndrome la plus fréquemment retrouvée est l'hypertension (70% des hommes et 47% des femmes).

Concernant l'étude SYMFONIE, la population était composée de 101 697 hommes et femmes, âgés de 18 à 80 ans, qui ont eu un bilan de santé standard au Centre d'Investigation Préventives et Cliniques (Paris, France) entre 1997 et 2002. Le syndrome métabolique a été défini selon les critères NCEP-ATPIII, et 6 716 hommes (10,2%) et 2 155 femmes (6,1%) présentaient un syndrome métabolique dans la population étudiée. On constate donc que cette étude aussi montre que la prévalence du syndrome est supérieure chez les hommes par rapport aux femmes [Pannier 2006].

Dans l'étude MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases), réalisée par tirage au sort à partir des listes électorales (mais avec 35% de refus de participation) de trois villes et/ou agglomérations (Lille, Strasbourg et Toulouse), la population était composée de 1778 hommes et 1730 femmes âgés de 35 à 64 ans. Les résultats de l'étude ont montré que la prévalence du syndrome était de 22,5% pour les hommes et 18,5% pour les femmes en moyenne [Gomila 2003].

Selon les mêmes méthodes d'inclusion des individus et dans les mêmes régions que pour cette étude, nous avons l'étude MONA LISA qui avait pour but de comparer la prévalence du syndrome métabolique à dix ans d'intervalle (en 1996 et 2006) [Wagner 2010].

Tableau 11 : Fréquence du syndrome métabolique en France selon la classification du NCEP-ATP III, d'après les quatre cohortes de population DÉsir, MONICA, MONA LISA et I.P.C. Ile-de-France (étude SYMFONIE) [D'après Eschwege 2005, Wagner 2010].

Cohorte	Hommes (%)		Femmes (%)	
DÉsir (30-64 ans)				
- Tous	16		11	
- Traités exclus (HTA, diabète)	10		7	
MONICA (35-65 ans)				
- Lille	26,5		25,7	
- Strasbourg	22		23,9	
- Toulouse	16		13,3	
MONA LISA (35-64 ans)	1996	2006	1996	2006
- Tous	26,3	23,1	18,1	15,1
- Traités exclus (HTA, TG, LDL)	30,5	24,8	21,5	16,4
IPC Ile-de-France (40-70 ans)				
- Traités exclus (HTA, diabète)	10		6	

HTA : hypertension artérielle ; TG : triglycérides ; LDL : low-density lipoprotein.

Il semble donc qu'en France la tendance soit une prévalence du syndrome métabolique plus importante chez les hommes que chez les femmes. Cette tendance est vérifiée dans différentes études mais n'est valable qu'en France. En effet, dans d'autres pays (Allemagne [Dekker 2005], Hongrie [Csaszar 2006]), la prévalence pourra être de tendance inverse.

II-1-2-2. En fonction de l'âge des individus

La prévalence du syndrome métabolique chez les adultes est à distinguer de celle chez les enfants et les adolescents ; en effet, les implications ne seront pas les mêmes dans ces deux cas.

II-1-2-2-1. Adultes

D'après les résultats de l'étude DÉsir (Figure 3), chez les hommes comme chez les femmes, et quelle que soit la définition, on observe une augmentation de la prévalence avec celle de l'âge des individus, bien que cette relation s'atténue après 70 ans.

Concernant l'étude MONICA (Figure 4), l'étude MONA LISA [Wagner 2010], et l'étude SYMFONIE [Pannier 2006], les mêmes observations ont été réalisées.

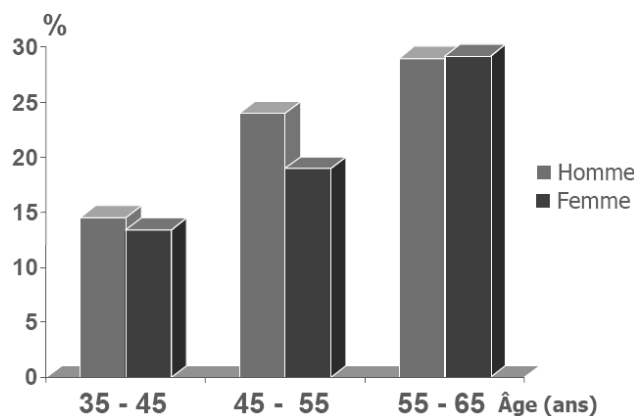


Figure 4 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'âge dans la cohorte MONICA [D'après Gomila 2003].

II-1-2-2-2. Enfants et adolescents

Cette population particulière fait l'objet d'études spécifiques. Force est de reconnaître qu'aujourd'hui le syndrome métabolique touche de plus en plus les sujets jeunes, y compris les enfants et adolescents, précisément en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans cette population [Zimmet 2007]. Ceci constitue une préoccupation majeure de santé publique. Aux États-Unis, où l'obésité infantile est très répandue (27% dans la population d'adolescents de l'étude NHANES III), on voit la prévalence du syndrome métabolique exploser chez les adolescents (il y aurait deux millions d'adolescent américains atteint du syndrome) [Duncan 2004].

Comme chez l'adulte, les auteurs se sont heurtés au problème de la définition et des critères à utiliser pour ces études. De plus, la puberté étant une phase de croissance et de changements hormonaux, notamment concernant la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique, l'établissement de critères est encore plus difficile.

En France, un programme d'étude (Fleurbaix-Laventie ville santé) a été mené entre 1993 et 2007 à l'initiative des deux villes. Il a permis entre autre d'étudier la prévalence du syndrome métabolique, selon la définition du NCEP-ATP III, chez des enfants de 8 à 18 ans. Les résultats montrent que la prévalence du syndrome est très faible chez ces enfants : 2% chez les garçons et pratiquement inexistant chez les filles. On peut donc dire que le risque chez les adolescents est mineur. En revanche, la prévalence de l'obésité dans cette tranche d'âge est d'environ 10% [Eschwege 2005].

Une autre étude, menée entre le 1er janvier 2003 et le 1er janvier 2007 au CHU de Clermont-Ferrand [Maisonneuve 2009], incluait 319 enfants (seuls 244 ont pu être pris en compte dans l'analyse) de 0 à 18 ans, 143 filles et 101 garçons, adressés à la consultation pédiatrique d'obésité, ayant un indice de masse corporelle supérieur au 97ème percentile pour l'âge et le sexe selon les références françaises. L'âge moyen était de $10,3 \pm 2,9$ ans et l'IMC moyen $25,3 \pm 3,9$ kg/m². L'IMC moyen maternel et paternel était respectivement de

25,9 kg/m² et de 26,1 kg/m². La fréquence du syndrome métabolique, défini selon le NCEP-ATP III, était de 11,9% pour les garçons et 11,2% pour les filles.

Cette population ne reflète pas la population générale, et de ce fait on ne peut pas étendre ces résultats à l'ensemble de la population pédiatrique. Cependant, l'intérêt de cette étude repose sur l'importance à accorder à l'obésité infantile : elle confirme que la prévalence des anomalies métaboliques est corrélée au degré d'obésité et cela quel que soit l'âge. De plus, les IMC moyens maternels et paternels étaient élevés et l'IMC maternel était corrélé au score d'IMC des enfants. Ces constats justifient une approche de prévention et de soins familiaux, particulièrement ciblée sur les familles à risque. Cet effort de sensibilisation devrait s'adresser également aux médecins généralistes et aux conseils pharmaceutiques.

Selon Maisonneuve, même si l'on parvient à déterminer un profil métabolique exposant à un risque cardiovasculaire majoré, l'obésité reste l'élément central du risque cardiovasculaire. C'est donc à l'obésité, et non aux anomalies métaboliques, que la prise en charge doit accorder le plus de poids.

II-1-2-3. En fonction d'autres paramètres

L'étude MONICA présente l'avantage de regrouper une population qui a été tirée au sort sur les listes électorales. De ce fait, cette population est très représentative de la population française, ce qui a permis d'étudier la prévalence en fonction d'autres facteurs que l'âge ou le sexe des individus.

Ainsi l'étude a permis d'évaluer la prévalence du syndrome métabolique en fonction :

- de la zone géographique (Tableau 11), ce qui nous permet de remarquer que le syndrome métabolique est plus fréquent au nord de la France qu'au sud (Lille > Strasbourg > Toulouse) ;
- du niveau d'éducation (Figure 5) ; on constate que plus le niveau d'étude de l'individu est important, plus la prévalence est faible. Ceci peut montrer notamment l'impact de l'éducation sur l'alimentation ;
- de l'activité physique (Figure 6) ; ce paramètre influence directement l'hygiène de vie et il est donc logique d'observer une prévalence plus faible du syndrome métabolique chez les individus sportifs par rapport aux individus sédentaires.

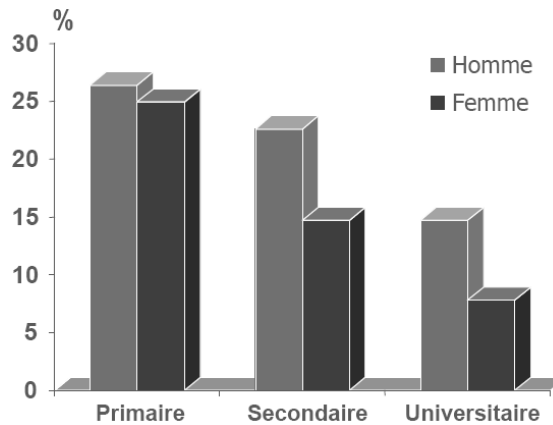


Figure 5 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction du niveau d'éducation dans la cohorte MONICA [D'après Gomila 2003].

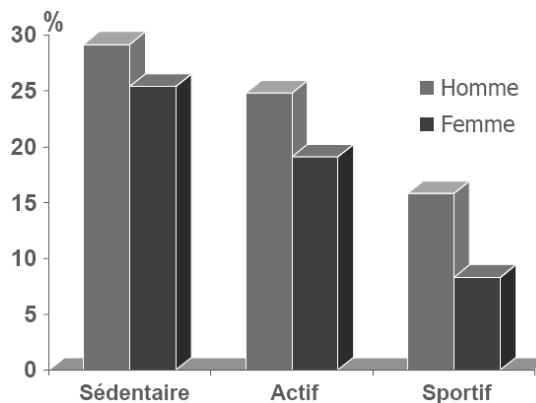


Figure 6 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'activité physique dans la cohorte MONICA [D'après Gomila 2003].

II-1-3. Situation de la France par rapport aux autres pays du monde

Concernant les autres pays du monde, on peut constater que la prévalence dépend à la fois de l'origine ethnique, de l'âge, du sexe et du pays d'origine (Figure 7), et que la prévalence est plus importante aux USA ou en Iran tandis que la France semble être le pays le moins touché.

Cependant, il faut bien noter que même si la France semble être préservée de cette épidémie, la tendance actuelle reste l'augmentation de la prévalence de facteurs favorisant la survenue du syndrome métabolique, comme l'obésité et la sédentarité. En effet, la dernière étude Obépi montre une augmentation de 10,7% de la prévalence de l'obésité des français adultes entre 2006 et 2009 et plus précisément de 19,5% chez les 25-34 ans [Eschwège 2009].

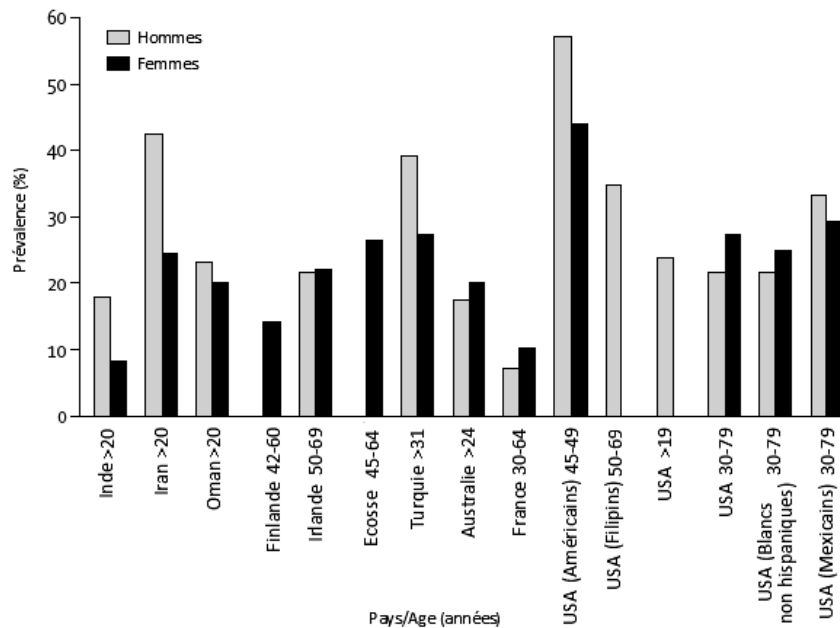


Figure 7 : Prévalence du syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III dans différents pays du monde [D'après Cameron 2004].

Ces données reflètent l'importance d'une politique de prévention active et étendue sur le territoire afin de préserver la population française d'une épidémie qui touche fortement les U.S.A. aujourd'hui et qui ne manquera pas de se développer en France au vue des modifications des habitudes de vie et de la sédentarité grandissante de la population.

II-1-4. Conclusion

Finalement, il semble difficile de déterminer quelle est la prévalence globale du syndrome métabolique en France, mais il en est de même pour les autres pays du monde dans lesquels les études épidémiologiques se multiplient sans apporter de réelle nouveauté aux données déjà connues. C'est pourquoi l'O.M.S., lors de sa dernière réunion d'experts, a recommandé d'axer les nouvelles études sur les mécanismes physiopathologiques qui sous tendent ce syndrome afin de déterminer les actions à mener contre son évolution croissante. [Simmons 2010]

De plus, il me semble nécessaire d'insister sur le fait que la France reste un des pays les moins touchés par le syndrome métabolique mais qu'au regard des autres pays du monde, la prévalence du syndrome ne cesse d'augmenter jusqu'à toucher des sujets de plus en plus jeunes. Aux États-Unis, le fléau de l'obésité touche ainsi une grande partie de la population. Afin d'éviter la progression de la prévalence du syndrome métabolique et d'endiguer cette « épidémie », notre rôle est fondamentalement préventif chez les adultes, mais aussi et surtout chez les jeunes enfants et leurs parents, ainsi que chez les adolescents. C'est dans ce cadre de prévention que le pharmacien pourra exercer pleinement son rôle d'acteur de santé publique.

II-2. Risques de complications associées au syndrome métabolique

La plupart des études vues précédemment avaient pour but de définir la prévalence du syndrome métabolique, mais également d'étudier l'augmentation du risque de survenue de diabète ou de maladies cardiovasculaires par rapport à une population témoin.

II-2-1. Complications cardiovasculaires

L'intérêt de regrouper les éléments définissant le syndrome métabolique est de bien montrer que plus ils sont nombreux, plus les risques de survenue d'un évènement ou d'une mortalité cardiovasculaire sont élevés.

En 2007, les résultats d'une étude de 9 ans, menée sur une cohorte de 14 699 individus américains, a montré que le risque relatif de survenue d'une coronaropathie était fonction du nombre d'éléments définissant le syndrome métabolique et de leur nature [Hong 2007]. Les critères retenus pour cette étude sont ceux du NCEP-ATP III mis à jour (glycémie à jeun ≥ 1 g/L). Le tableau 12 représente les résultats de cette étude. On constate que lorsque les cinq éléments sont retrouvés chez un individu, le risque relatif de coronaropathie est de 6,4 comparativement à la population témoin, et celui de mort subite est de 3,30.

Tableau 12 : Risques cardiovasculaires et association d'éléments constitutifs du syndrome métabolique [D'après Hong 2007].

Éléments du syndrome métabolique					Coronaropathie (risque relatif)	Toutes causes de mortalité (risque relatif)
HTA	HG	TG ↗	HDL ↘	TT ↗		
+	+	+	+	+	6,24	3,5
+	+		+		5,68	2,76
+	+	+	+		4,99	4,08
+	+	+			5,08	2,57
+	+	+	+		4,99	4,08
+	+	+		+	4,59	2,85
+	+		+	+	4,45	2,34
+		+	+		3,98	1,59

En fonction du nombre et de la qualité des anomalies présentes chez l'individu, le risque relatif de coronaropathie et de mortalité varie. HTA : hypertension artérielle ; HG : hyperglycémie ; TG : triglycéridémie ; HDL : high-density lipoprotein ; TT : tour de taille.

D'un autre côté, il semble que l'association de certaines anomalies soit prédictive d'un risque coronarien particulièrement élevé. C'est le cas du « tour de taille hypertriglycéridémique » (un tour de taille et une triglycéridémie élevés). Ce concept provient d'une étude sur la relation entre la glycémie à jeun et les atteintes coronariennes angiographiquement décelables [St-Pierre 2002], qui montre que l'hyperglycémie modérée à jeun (seule) n'influence pas l'état des coronaires, mais qu'en revanche, l'association de cet élément et d'un « tour de taille hypertriglycéridémique » augmente le risque d'atteinte

coronarienne de 8,5 par rapport aux sujets normoglycémiques et ayant une triglycémie et un tour de taille dans la classe inférieure.

En France, l'étude DÉSIR montre que le syndrome métabolique est associé à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires de 1,4 chez les hommes et de 1,7 chez les femmes et du risque de diabète de type 2 de 2,4 chez les hommes et 3,4 chez les femmes [Hillier 2006].

De même, une étude menée sur une large cohorte française de 39998 hommes et 20756 femmes qui ont été examinés au Centre des Enquêtes Préventives et Cliniques de 1999 à 2002 montre que le risque de mortalité, chez les sujets atteints du syndrome métabolique, est augmenté de 32% selon la définition de l'I.D.F. et de 79% selon celle du NCEP-ATP III [Guize 2007].

Cependant, il paraît utile de préciser qu'il existe d'autres indicateurs du risque cardiovasculaire. En effet, bien que plusieurs études montrent la relation étroite entre syndrome métabolique et événements cardiovasculaires, cet indicateur n'est peut-être pas le plus approprié dans la prédiction de ces événements. Par exemple, plusieurs études ont montré que le score de Framingham est un bien meilleur indicateur de survenue d'événements coronariens que la présence du syndrome métabolique [Wannamethee 2005 ; Stern 2004 ; Mc Neil 2005]. Ce score est calculé grâce à plusieurs indicateurs plus spécifiques du risque cardiovasculaire que les critères simplifiés du syndrome métabolique. En revanche, ce dernier reste toujours bien corrélé au risque de survenue d'un diabète de type 2.

II-2-2. Diabète de type 2

La seconde complication majeure liée au syndrome métabolique est la survenue d'un diabète de type 2 et de ses complications propres.

Plusieurs auteurs ont estimé que les individus porteurs d'un syndrome métabolique ont un risque de diabète de type 2 multiplié par cinq [Grundy 2006 ; Ford 2008], mais ce facteur dépend de la population étudiée ainsi que de la définition utilisée.

L'insulinorésistance est la principale caractéristique du pré-diabète, et la déficience en sécrétion d'insuline est la cause physiopathologique du diabète de type 2. On comprend donc que la présence du critère d'hyperinsulinémie ou d'hyperglycémie à jeun est prédictif de la survenue d'un diabète de type 2, qu'il y ait syndrome métabolique ou non. Cependant, Reaven constate que la plupart des patients diabétiques ont présenté une insulinorésistance et un syndrome métabolique avant l'apparition de leur diabète [Reaven 2005b]. En effet, une insulinorésistance, une hyperinsulinémie, une dyslipidémie et une obésité précèdent l'apparition du diabète de type 2 dans 75 à 85% des cas [Meigs 2007].

L'étude écossaise WOSCOPS montre que les hommes présentant cinq des anomalies qui entrent dans la définition du syndrome métabolique ont 3,7 fois plus de risques cardiovasculaires et 24,5 fois plus de risque de survenue d'un diabète de type 2 que ceux n'ayant aucune anomalie [Sattar 2003].

En outre, en 2008, Wassink montre que, de tous les composants du syndrome métabolique, l'obésité viscérale est la plus étroitement corrélée à l'incidence du diabète de type 2 : le risque est 94% plus élevé lors de l'augmentation d'une seule déviation standard du tour de taille : 11,3 cm [Wassink 2008].

Cependant, même si tous les éléments du syndrome métabolique sont associés à une augmentation du risque de diabète de type 2, d'autres études attestent que l'hyperglycémie à jeun ainsi que l'intolérance au glucose et l'hyperinsulinémie, même modérées, sont associées à un risque de diabète plus important que les autres phénotypes [Bonora 2004 ; Eckel 2007].

II-2-3. Autres risques associés

Dans l'étude SYMFONIE, la consommation de tabac, l'activité physique, les antécédents médicaux, et la consommation d'alcool ont été évalués en utilisant un questionnaire d'auto-évaluation. La dépression a aussi été évaluée par un questionnaire élaboré et validé par Pichot [Pichot 1984] et par Cohen [Cohen 1983] pour le questionnaire évaluant le stress. La capacité respiratoire et l'état bucco-dentaire ont également fait l'objet d'un examen médical.

Ainsi, l'étude a montré que les taux de Gamma-GT, ALAT et ASAT étaient plus élevés en présence du syndrome métabolique (quelle que soit la consommation d'alcool), dans les deux sexes, ce qui atteste d'une dégradation de la fonction hépatique plus importante que celle physiologique.

De même, les scores de stress, dépression et anxiété sont significativement plus élevés chez les patients qui ont le syndrome métabolique.

Concernant l'état de santé dentaire, on constate une inflammation et une augmentation de la plaque dentaire chez les individus atteints du syndrome métabolique.

De plus, les personnes atteintes du syndrome sont significativement plus sédentaires. En revanche aucun lien n'a pu être démontré entre la consommation de tabac et le syndrome métabolique.

Ont également été observées une pression pulsée augmentée (montrant une forte rigidité artérielle), une accélération du rythme cardiaque et une augmentation des indices inflammatoires tels que le nombre de leucocytes ou le niveau d'immunoglobulines.

D'autres pathologies semblent être reliées au syndrome métabolique [Legry 2009] ; il serait associé :

- à une augmentation du risque de déclin cognitif et de démence d'origine vasculaire ;
- à une augmentation du risque de cancer, notamment du cancer colorectal (chez les hommes) ;

- à un risque accru de stéatose hépatique non alcoolique (NASH) : la masse grasse s'accumule dans le foie ;
- à l'incidence de l'hypogonadisme chez les hommes, qui est lui-même un facteur de risque du syndrome métabolique ;
- au syndrome des ovaires polykystiques, caractérisé par une anovulation, un excès d'androgènes et une insulino-résistance ;
- au syndrome d'apnée du sommeil, conséquence de l'obésité ;
- aux lipodystrophies, caractérisées par une répartition anormale de la graisse : diminution du tissu adipeux, augmentation des dépôts ectopiques de graisse, et une insulino-résistance sévère ;
- à des maladies microvasculaires (rétinopathies) ;
- à la ménopause ...

L'étude WOSCOPS a montré de façon intéressante qu'un taux de protéine-C réactive (CRP) supérieur ou égal à 3 mg/L témoignait d'une augmentation du risque de diabète et d'événements coronariens [Sattar 2003]. En effet, si l'on s'intéresse spécifiquement aux résultats des patients ayant un syndrome métabolique, il apparaît que les risques relatifs de diabète de type 2 et d'événements coronariens passent respectivement de 3,6 à 5,3 et de 1,6 à 2,75 en présence d'une CRP haute (ceci par rapport à une population de référence caractérisée par une CRP basse et l'absence de syndrome métabolique). Ces résultats suggèrent que la CRP pourrait à l'avenir être rattachée au syndrome métabolique. Dans le même ordre d'idée, l'étude BOTNIA a souligné par ailleurs le caractère particulièrement péjoratif de la micro-albuminurie [Isomaa 2001]. Associé à un risque relatif de 2,8, ce marqueur confère en effet le risque le plus élevé de mortalité cardiovasculaire parmi toutes les composantes du syndrome (définition de l'O.M.S.).

Finalement, on peut retenir que le syndrome métabolique est corrélé avec l'augmentation du risque d'évènement cardiovasculaire et de diabète de type 2 (surtout s'il y a obésité viscérale), mais également qu'il est le reflet d'une détérioration progressive et insidieuse de l'état de santé général du sujet (inflammation latente, stress, dépression, surpoids ...) qui doit alerter le professionnel de santé qui devra s'orienter vers une prise en charge du patient renforcée et pluridisciplinaire (conseils hygiéno-diététiques, suivi clinique, traitements médicamenteux ...).

III. Physiopathologie du syndrome métabolique et de ses complications

Comme le terme de « syndrome » l'indique, aucune étiologie spécifique ni lien de cause à effet ne sont clairement démontrés dans la physiopathologie du syndrome métabolique. Il n'y a pas actuellement d'arguments décisifs en faveur d'une cause unique responsable de l'ensemble des anomalies. Le stress psychologique, la suralimentation, l'obésité viscérale et l'insulinorésistance font partie intégrante des mécanismes incriminés dans la genèse et l'évolution du syndrome métabolique vers les complications cardiovasculaires et le diabète de type 2.

Dans la physiopathologie du syndrome métabolique, plusieurs points attirent l'attention : il s'agit notamment des liens existant entre l'excès de graisse viscérale et la résistance à l'insuline, du rôle possible du cortisol ou encore l'existence d'un déterminisme génétique.

Néanmoins, adiposité abdominale et résistance à l'insuline semblent être au cœur de cette physiopathologie et des composants individuels du syndrome. Selon les auteurs, l'une et l'autre peuvent être la cause primaire des désordres, mais l'on constate habituellement leur développement concomitant. Ainsi, nous tenterons ici d'expliquer comment l'adiposité abdominale et l'insulinorésistance peuvent contribuer à la physiopathologie du syndrome métabolique.

III-1. Différents facteurs étiopathogéniques du syndrome métabolique

Les causes du syndrome métabolique sont multifactorielles et, schématiquement, reconnaissent deux grandes origines : un terrain de prédisposition (génétique ou acquis *in utero*) et une influence environnementale (Figure 8). Les mécanismes en cause sont proches de ceux responsables de l'installation de l'obésité que nous verrons par la suite.

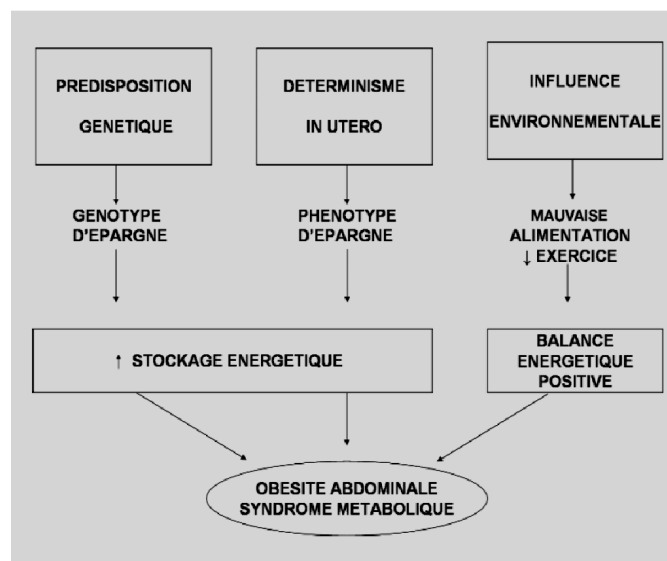


Figure 8 : Contribution potentielle de différents facteurs étiopathogéniques du syndrome métabolique : de la génétique à l'environnement [Ligue cardiologique belge 2007].

III-1-1. Terrain de prédisposition

L'histoire génétique de l'espèce humaine a laissé à l'homme actuel un héritage qui est en partie responsable de l'augmentation de la prévalence de l'obésité de nos jours. En effet, l'espèce humaine a dû faire face pendant des millénaires à des périodes de disette et de famine, et la sélection naturelle a favorisé la survie d'individus dotés de gènes d'épargne qui facilitent le stockage énergétique. Hélas, ces mêmes gènes jouent un rôle délétère en cas d'abondance alimentaire et prédisposent alors à l'obésité et au syndrome métabolique.

Une autre cause de prédisposition au syndrome métabolique réside dans un sous-développement placentaire conduisant à un retard de croissance *in utero* et à un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Ici aussi, cette anomalie oriente les gènes vers une facilitation du stockage énergétique qui devient nocive dans un contexte de pléthore.

Ce terrain de prédisposition s'exprimera d'autant plus tôt dans la vie et de façon d'autant plus sévère que la personne est exposée à des facteurs de risque environnementaux défavorables [Ligue cardiologique belge 2007].

Théoriquement, les facteurs génétiques et environnementaux doivent être pris en considération. Jusqu'à présent, les anomalies génétiques ne représentent qu'un petit nombre de syndromes rares dans lesquels l'action de l'insuline est gravement altérée et aucun gène ou groupe de gènes n'a été identifié comme étant la cause du syndrome métabolique [Lefèbvre 2003].

III-1-2. Influence environnementale

Sur ce terrain de prédisposition, il ne fait aucun doute que les facteurs d'environnement jouent un rôle majeur. Ils expliquent, à eux seuls, l'importante augmentation de la prévalence du syndrome métabolique observée dans les dernières décennies.

La diminution des dépenses énergétiques face à des apports alimentaires excessifs va conduire à une surcharge pondérale puis à une obésité.

Pour des raisons qui sont encore mal comprises, un bilan énergétique positif, lié à un apport calorique excessif et/ou une réduction des dépenses énergétiques, conduit souvent à un excès d'accumulation de graisses dans les adipocytes intra-abdominaux.

De plus, la sédentarité aggrave l'insulinorésistance dans le muscle squelettique. C'est également le cas d'une alimentation trop riche en graisses saturées [Ligue cardiologique belge 2007].

Cette idée que l'environnement joue un rôle important dans le développement du syndrome métabolique est confortée par des études montrant qu'une partie des altérations métaboliques liées à ce syndrome s'améliore rapidement après restriction calorique. Puis des modifications de composition corporelle viennent ensuite, montrant que l'alimentation a par elle-même une action sur ces anomalies métaboliques [Tappy 2004].

Inversement, chez le sujet sain, la suralimentation, en particulier glucidique, induit rapidement des modifications métaboliques communes avec le syndrome métabolique : hyperinsulinémie, augmentation des triglycérides plasmatiques, de la glycémie et de la production hépatique de glucose à jeun (évoctrice d'une insulino-résistance hépatique).

Enfin, le stress et le tabagisme diminuent également la sensibilité à l'insuline [Delarue 2006]. En effet, le stress professionnel semble être un facteur indépendant du risque de syndrome métabolique [Chandola 2006]. Il active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système sympathique provoquant une élévation du taux de cortisol et de la pression artérielle, ainsi qu'une libération plus importante d'acides gras libres par les adipocytes (via les récepteurs aux catécholamines : voir chapitre « Rappels de physiologie : le tissu adipeux ») [Rosmond 2005].

Ces facteurs génétiques et environnementaux vont donc concourir à l'installation d'un surpoids, avec des graisses qui seront préférentiellement stockées au niveau abdominal, et seront à l'origine des désordres métaboliques retrouvés dans le syndrome.

III-2. Obésité abdominale

L'étude Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), menée de 1985 à 2001 sur une population d'hommes et de femmes âgés de 18 à 30 ans, a démontré que la prise de poids ainsi qu'un indice de masse corporelle élevé étaient des facteurs de risque du développement d'un syndrome métabolique [Carnethon 2004]. Une prise de poids de 4,5 kg augmente de 23% le risque de développer un syndrome métabolique.

Le phénotype caractéristique de l'individu concerné par le syndrome métabolique est une obésité androïde. Une grande avancée fut la reconnaissance conceptuelle de l'obésité abdominale comme le phénotype le plus répandu dans le syndrome [NCEP 2001 ; Alberti 2005 ; Després 2006 ; Grundy 2004], bien que la notion reste encore débattue ces dernières années, notamment par Reaven [Reaven 2007 ; Reaven 2005a]. Malgré cela, il faut rappeler que des patients de poids normal peuvent également présenter un syndrome métabolique [Ruderman 1998].

III-2-1. Rappels de physiologie : le tissu adipeux

Pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la survenue du syndrome métabolique, il est indispensable de rappeler le fonctionnement normal du métabolisme, d'étudier les processus responsables de l'obésité (définie par un excès de masse grasse) et de se pencher sur la nature, la pathogénie et le rôle du tissu adipeux.

III-2-1-1. Nature du tissu adipeux

On distingue deux types de tissu adipeux : le blanc et le brun.

III-2-1-1-1. Le tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc représente la quasi-totalité du tissu adipeux corporel, en terme de volume, et n'est pas un tissu inerte. C'est d'abord la réserve énergétique majeure de l'organisme, sous forme de triglycérides stockés dans des cellules, les adipocytes. Dans ces cellules, les lipides occupent pratiquement tout l'espace. Cette masse grasse est extrêmement bien défendue par l'organisme car elle joue de très nombreux rôles endocrinométaboliques, le premier étant d'assurer en grande partie les besoins énergétiques de l'organisme.

La genèse de la constitution du tissu adipeux est celle des étapes du recrutement de fibroblastes puis de la différenciation des adipoblastes en préadipocytes puis en adipocytes. Plusieurs facteurs exogènes sont susceptibles d'intervenir sur ces étapes :

- des facteurs hormonaux : cortisol et corticoïdes, IGF-1, prostacycline (produite par le tissu adipeux lui-même) ;

- des facteurs nutritionnels : acide linoléique, apport protidique excessif (dans l'enfance surtout).

Les adipocytes vont se développer, se répliquer et mourir sous le contrôle de facteurs de transcription, en interaction avec des signaux cellulaires. Cette différenciation adipocytaire est un processus complexe dont une mauvaise régulation peut entraîner des complications métaboliques.

Les adipocytes possèdent à leur surface de nombreux récepteurs leur permettant de recevoir de nombreuses informations transmises par les autres cellules de l'organisme. Par exemple, ils possèdent des récepteurs aux catécholamines qui permettront le relargage d'acides gras dans la circulation lors d'une stimulation hormonale.

Dans la suite de l'exposé, seule l'implication du tissu adipeux blanc sera envisagée dans le développement du syndrome métabolique.

III-2-1-1-2. Le tissu adipeux brun

Tandis que le tissu adipeux blanc est considéré comme le premier site de stockage de l'énergie et de régulation de l'ensemble du métabolisme corporel, le tissu adipeux brun a longtemps été considéré comme inexistant ou métaboliquement inactif chez l'adulte [Cannon 2004].

Le tissu adipeux brun est un organe spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur et joue un rôle important chez les nouveau-nés en aidant au maintien de la température corporelle.

Les adipocytes composant ce tissu contiennent de nombreuses petites gouttelettes lipidiques (contrairement à une seule grande goutte lipidique dans les adipocytes du tissu adipeux blanc) et un grand nombre de mitochondries qui leur confèrent leur coloration brune. De plus, le tissu adipeux brun contient plus de capillaires sanguins.

De récentes études montrent qu'il existe des dépôts de tissu adipeux brun chez les adultes, métaboliquement actifs et localisés au niveau des régions interscapulaire, cervicale, thoracique, périaortique et périrénale. Ces dépôts seraient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes et pourraient se développer lorsque l'organisme est soumis à des conditions de froid extrême (phénomène observé chez des bûcherons du Grand Nord finlandais). De manière intéressante, la quantité de tissu adipeux brun serait inversement corrélée à l'indice de masse corporelle, suggérant un rôle inducteur du métabolisme énergétique chez l'adulte [Cypess 2009].

III-2-1-2. Les fonctions du tissu adipeux

III-2-1-2-1. Un réservoir d'énergie

Les lipides alimentaires sont hydrolysés dans le tube digestif par des lipases en acides gras libres et en monoglycérides. Ils forment alors avec les sels biliaires des micelles qui permettent leur absorption par les cellules muqueuses du duodénum. Ils sont ensuite retransformés en triglycérides et sécrétés dans la lymphe sous forme de chylomicrons avec les apolipoprotéines (AI, AII, B). Ils sont alors transportés par la circulation sanguine vers le foie et les muscles squelettiques pour satisfaire à leurs besoins énergétiques, et vers le tissu adipeux pour être stockés. Les triglycérides sont hydrolysés en acides gras libres par les lipoprotéines lipases de l'endothélium capillaire, et seront transportés par l'albumine pour atteindre finalement les cellules cibles.

En période de jeûne prolongé, de régime hypocalorique ou d'activité physique de longue durée et d'intensité moyenne, la lipolyse du tissu adipeux produit des acides gras libres grâce à une lipase hormono-sensible, par hydrolyse des triglycérides, directement utilisables par un très grand nombre de tissus (muscles, cœur, foie, cortex rénal) grâce aux processus d'oxydation [Owen 1979]. Cette enzyme produit également du glycérol, métabolite utilisé pour la néoglucogenèse hépatique et l'apport de glucose, notamment pour le cerveau. L'ensemble de ces processus d'oxydation fournit de l'énergie pour partie sous forme d'ATP, et pour l'autre sous forme de chaleur : c'est la thermogenèse.

En cas de stockage important, la taille des adipocytes augmente. Les adipocytes peuvent ainsi accroître leur volume jusqu'à dix fois pour stocker l'excès de triglycérides (de 20 à 200 μm de diamètre) conférant au tissu adipeux une capacité de croissance quasi illimitée [Fruhbeck 2001 ; Rajala 2003]. Cependant, si cette taille dépasse un certain seuil, les adipoblastes (adipocytes quiescents) se multiplient puis se différencient [Ailhaud 1997]. Cette mobilisation est notamment régie par le cortisol, l'insuline et les acides gras eux-mêmes (Figure 9).

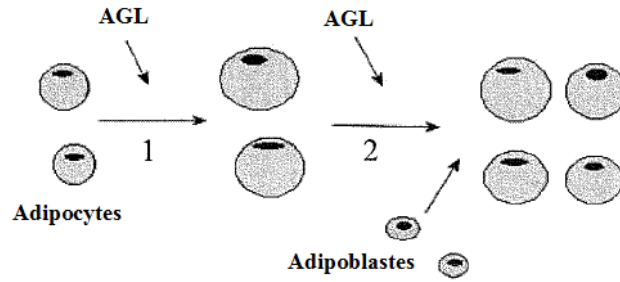


Figure 9 : Stockage des acides gras libres.

AGL : acides gras libres ; 1 : les adipocytes captent les acides gras libres en période d'abondance alimentaire, augmentant sensiblement leur taille ; 2 : à partir d'une certaine taille, les adipoblastes sont recrutés et se différencient en adipocytes.

Il existe des facteurs régulant la mobilisation de la réserve énergétique, agissant sur les processus de lipogenèse et de lipolyse pour obtenir un équilibre constant. Cette régulation vise à défendre la masse grasse à l'image d'un pondérostas : le système de contrôle de la masse grasse met en jeu de très nombreuses boucles neurohormonales avec des afférences, un système d'intégration hypothalamique et des effecteurs.

Il a aussi bien sûr des fonctions dans la survie de l'individu, par la mobilisation immédiate d'acides gras libres, et donc d'énergie, sous l'effet du stress et de la stimulation catécholaminergique (chez l'homme surtout), et dans la survie de l'espèce par la mobilisation des réserves énergétiques destinées au fœtus et au nouveau-né (chez la femme). De ce point de vue, il existe un dimorphisme sexuel qui se traduit par une distribution distincte des récepteurs α et β catécholergiques chez l'homme et chez la femme. Chez l'homme, le tissu adipeux abdominal prédomine et les récepteurs β y sont abondants : leur stimulation entraîne une lipolyse libérant les acides gras libres au niveau splanchnique. Chez la femme, c'est le tissu adipeux fémoral qui prédomine et il possède surtout des récepteurs α antilipolytiques, avec une levée d'inhibition au cours de l'allaitement (Tableau 13).

Tableau 13 : Les adipocytes, un dimorphisme sexuel [Lecerf 2003].

Localisation	Fémorale	Intra-abdominale
Taille	Volumineux, sous cutanés	Petits, périviscéraux
Récepteurs	$\alpha 2$ antilipolytiques	$\beta 3$ lipolytiques
Fonctions	Stockage Reproduction	Lipolyse Réponse au stress
Expression du gène Leptine	Forte	Faible
Sensibilité aux hormones	Sexuelles ++ Catécholamines - Cortisol -	Catécholamines + Stress +

Chez la femme, la perte du tissu adipeux et/ou un déficit énergétique entraîne une anovulation qui permet d'éviter la survenue d'une grossesse dans des conditions métaboliquement péjoratives, ce qui illustre l'importance du tissu adipeux. Chez la femme âgée ménopausée, l'augmentation du tissu adipeux représente la source principale de synthèse d'œstrogènes faibles pouvant partiellement suppléer à la carence estrogénique. L'importance du tissu adipeux justifie ainsi qu'il soit défendu, et ceci explique en partie la résistance à l'amaigrissement chez tout sujet sain ou obèse.

III-2-1-2-2. Le tissu adipeux, un organe sécrétoire

L'adipocyte est bien plus qu'une simple cellule de stockage d'énergie. Le tissu adipeux est actuellement considéré comme la plus volumineuse glande endocrine de l'organisme susceptible de sécréter une multitude de substances capables d'intervenir pratiquement à tous les échelons du métabolisme.

III-2-1-2-2-1. Les sécrétions du tissu adipeux

Des protéines, appelées adipokines ou adipocytokines, confèrent aux adipocytes la capacité d'interagir entre eux ou avec d'autres organes comme le foie, le cerveau et les muscles [Kershaw 2004; Ailhaud 2006; Trayhurn 2005]. Ces adipokines possèdent des fonctions de régulation du métabolisme énergétique mais aussi des propriétés pro-inflammatoires. Parmi ces substances, on retrouve :

- des hormones peptidiques telles que l'angiotensinogène ;
- des hormones stéroïdes, produites par l'action d'une aromatasase, transformant les androgènes en estrogènes ou de la 11 β -OH deshydrogénase induisant la production de cortisol à partir de la cortisone ;
- des facteurs des compléments ;
- des cytokines telles que la leptine, l'interleukine IL-6, le TNF- α ;
- l'adiponectine en relation avec l'insulinosensibilité ;
- des prostaglandines ;
- des protéines impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines [Lecerf 2003].

Cependant, d'après Lafontan, la profusion des sécrétions identifiées dans le tissu adipeux nécessite une distinction rigoureuse des sites de production et des types cellulaires impliqués dans la production des diverses sécrétions. De plus, il est important de bien définir les termes à utiliser pour caractériser les diverses productions du tissu adipeux. Le terme d'« adipocytokine » pour définir les productions du tissu adipeux est imprécis et probablement abusif. En effet, toutes les sécrétions adipocytaires ne sont pas nécessairement des cytokines. De plus, il faut bien distinguer les facteurs effectivement synthétisés et sécrétés par les adipocytes, que l'on peut désigner par le terme d'« adipokines », des facteurs produits

par les divers autres types cellulaires présents dans la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux (macrophages, cellules endothéliales ...). Ainsi, la résistine identifiée dans l'adipocyte murin et libérée par cette cellule, est en fait sécrétée très majoritairement par les macrophages chez l'homme, et non par l'adipocyte.

Jamais la biologie du tissu adipeux n'a été aussi riche (Tableau 14). Chaque mois apporte son lot de nouveaux facteurs (visfatine, apeline, adrénomédulline, autotaxine, pour ne citer que les plus récents). Il reste à bien délimiter le rôle joué par chacun d'entre eux. Il sera particulièrement important de déterminer si des altérations de la production de certaines sécrétions de l'adipocyte de l'obèse contribuent à la genèse de l'état inflammatoire de bas niveau et à l'installation des désordres métaboliques identifiés chez cette population [Lafontan 2008].

Il sera donc distingué plusieurs grandes familles d'adipokines qui affecteront : le métabolisme glucidique et lipidique, l'appétit et la régulation de la balance énergétique, l'immunité, la sensibilité à l'insuline, le remodelage du tissu adipeux et l'angiogenèse, les processus inflammatoires et la réponse de phase aiguë, l'hémostase ou encore la régulation de la pression artérielle.

Cette richesse et cette complexité a intéressé plusieurs équipes scientifiques qui ont étudié dans ce domaine et certains ont émis des hypothèses intéressantes, notamment quant à la nature potentielle de ces adipocytes. En effet, l'idée que l'adipocyte puisse jouer un rôle clé dans des altérations métaboliques semble acquise, mais jusqu'à ces dernières années, il paraissait difficilement concevable que ces cellules puissent intervenir dans un phénomène inflammatoire [Cousin 1999].

Peu à peu s'est ainsi dégagée la notion que la cellule adipeuse pouvait partager avec les cellules du système immunitaire un certain nombre de propriétés, comme celle d'activer la voie du complément [Rosen 1989] ou de produire des cytokines pro-inflammatoires [Hotamisligil 1993].

Les précurseurs adipocytaires s'avèrent également partager plusieurs propriétés avec les macrophages : ils possèdent par exemple une capacité de phagocytose [Charrière 2003] en réponse à différents stimuli. De plus, de nombreux gènes codant pour des cytokines, des médiateurs de l'inflammation, des facteurs transcriptionnels et des transporteurs d'acides gras sont essentiels pour la biologie de l'adipocyte, mais sont également présents et fonctionnels dans les macrophages [Tontonoz 1998]. Il existe donc visiblement quelques caractéristiques communes entre macrophages et cellules adipeuses.

Les sécrétions du tissu adipeux sont donc très diversifiées et je propose, dans un second temps, d'étudier celles qui présentent un intérêt pour la compréhension des mécanismes responsables du syndrome métabolique.

Tableau 14 : Productions du tissu adipeux (adipocytes et cellules de la fraction stroma-vasculaire) et leurs principaux rôles dans le contrôle des grandes fonctions [Lafontan 2008].

Métabolisme des lipides et des lipoprotéines
lipoprotéine lipase protéine stimulant l'acylation (acylation stimulating protein / ASP) prostaglandine E2, prostacycline autotaxine (lysophospholipase D) + phosphatidylcholine = acide lysophosphatidique protéine de liaison du rétinol (RBP) protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)
Prise alimentaire et activation du système nerveux sympathique
leptine
Métabolisme et homéostasie énergétique
leptine adiponectine résistine interleukines -6 et -8 visfatine
Vaisseaux et angiogenèse
facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor) monobutyryne leptine apeline protéine angiopoïétine-like-4 / FIAF (fasting-induced adipose factor) / PGAR (peroxisome proliferator-activated receptor γ angiopoietin-related gene) angiopoïétine -2 angiotensinogène/angiotensine-2
Métabolisme de la matrice extracellulaire
collagène de type 6 inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (plasminogen activator inhibitor-1 / PAI-1) métalloprotéases (gélatinases MMP-2 et MMP-9) inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMP -1 à -3)
Système immunitaire et protéines de la phase aiguë
facteur de nécrose des tumeurs- α (tumor necrosis factor- α / TNF- α) interleukines 1 β , -6, -8, -10 antagoniste récepteur interleukine-1 (interleukin-1 receptor antagonist / IL-1Ra) adipsine, facteurs C3, B et D du système alterne du complément protéine de chimio-attraction des monocytes (monocyte chemotactic protein-1 / MCP-1) α 1-glycoprotéine acide sérum amyloïde A 3 (SAA3) haptoglobine pentraxine-3 lipocaline 24p3 métallothionéine cathepsine S
Sensibilité à l'insuline du muscle de l'hépatocyte et de l'adipocyte
leptine adiponectine résistine visfatine interleukine-6 adipsine/ASP

III-2-1-2-2-2. Les principales molécules

Nous nous intéresserons ici aux sécrétions dont la production est affectée en cas d'obésité, de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique. Des études récentes ont montré que les taux de leptine, de TNF- α , d'IL-6, d'adiponectine et de résistine pouvait être modifiés dans le cadre de ces pathologies. D'autres adipokines ont un impact moins bien établi sur l'inflammation et l'insulinorésistance et seront pas développées.

Nous détailleront donc le rôle physiologique de ces molécules et plus tard dans l'exposé nous verrons leur rôle dans la pathologie métabolique.

La leptine constitue la principale hormone du tissu adipeux. Découverte ces dernières années, elle est le produit du gène *ob* et a constitué une avancée majeure dans la compréhension de la régulation de la balance énergétique et de la biologie du tissu adipeux [Zhang 1994].

Elle est essentiellement produite par le tissu adipeux blanc, plus exactement par les adipocytes différenciés [Ahima 2000]. Sa concentration plasmatique résulte de plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle. Par exemple, cette concentration est quatre fois plus élevée chez une femme que chez un homme (adultes) après correction par l'indice de masse corporelle et la masse grasse [Beneytout 2007]. Elle peut être considérée comme un véritable indicateur de la masse adipeuse totale (à 80% sous-cutanée) car ses concentrations plasmatiques [Considine 1996] et l'expression de son ARNm dans le tissu adipeux [Vidal 1996] sont très étroitement associées au degré d'obésité, et principalement à l'augmentation de la masse grasse. En outre, son expression varie en fonction du site observé et sera plus importante dans le tissu adipeux sous-cutané que viscéral [Lefebvre 1998].

Elle informe le système nerveux central de l'état des réserves de l'organisme. Son rôle consiste à réguler les apports alimentaires et à contrôler la thermogénèse. Pour cela, par fixation à ses récepteurs spécifiques, la leptine module l'expression de deux types de neuropeptides hypothalamiques :

- les peptides orexigènes tels que l'AgRP (agouti-related protein), la MCH (melanin concentrating hormone), le NPY (neuropeptide γ), les orexines A ou B ;
- les peptides anorexigènes tels que les mélanocortines (melanocyte-stimulating hormone ou α -MSH), les CART (cocaine and amphetamine related transcript).

Ainsi, lorsque la concentration plasmatique en leptine est augmentée, la voie anorexigène est stimulée ce qui provoque une augmentation de la dépense énergétique, de la thermogénèse et une réduction de la prise alimentaire. Au contraire, une baisse de cette concentration plasmatique permet l'activation de la voie orexigène se traduisant par un réduction du métabolisme de base, une réduction des dépenses énergétiques et une stimulation de l'appétit [Beneytout 2007].

Lors d'un jeûne, d'une restriction calorique prolongée ou d'une perte de poids, son taux diminue rapidement, entraînant alors une augmentation physiologique de l'appétit et une diminution des dépenses énergétiques [Kershaw 2004 ; Pittas 2004]. Ces effets résulteront d'une stimulation hormonale qui aura pour conséquences une baisse de la thermogénèse par diminution de la concentration plasmatique en hormones thyroïdiennes, une stimulation de la production des hormones de stress comme les glucocorticoïdes ainsi qu'un ralentissement de la fonction de reproduction [Beneytout 2007]. Une augmentation du taux de leptine provoquera donc un effet négatif sur le stockage énergétique [Havel 2004].

Son expression ainsi que sa sécrétion sont régulées par différents facteurs : par exemple, son taux est augmenté en réponse à l'insuline, au glucocorticoïdes, au TNF- α et aux estrogènes, tandis qu'il sera diminué par les sécrétions β 3-adrénergiques, les androgènes, les acides gras libres, l'hormone de croissance (GH) et les agonistes du peroxisome proliferator-activated receptor- γ [Margetic 2002].

Pourtant, on constate qu'au cours de l'obésité le taux de leptine est très élevé (ceci s'explique par un nombre d'adipocytes sous-cutanés et intra-abdominaux très important) et devrait donc limiter la prise alimentaire. Cependant, il semble que ce mécanisme ne suffise pas pour limiter l'obésité et il paraît probable qu'une résistance à son action soit la cause de certaines obésités. Pour Unger, cette résistance à la leptine pourrait même être au cœur de la physiopathologie du syndrome métabolique [Unger 2010a] et d'après Zhang, elle résulterait de plusieurs mécanismes comme :

- un défaut de transport de l'hormone du sang vers le liquide céphalorachidien et donc une mauvaise information des centres nerveux sur le taux de leptine circulante ;
- une présence de récepteurs à la leptine insuffisants et non fonctionnels.

En effet, plusieurs études ont montré le rôle de la résistance à la leptine dans le développement de l'obésité. Une exposition chronique à une concentration plasmatique élevée en leptine inhibe l'expression des récepteurs hypothalamiques, leur quantité ainsi que leur capacité à induire un signal intracellulaire. En outre, la résistance à la leptine sensibilise l'organisme à l'obésité induite par l'alimentation. On estime actuellement que cette augmentation de la concentration plasmatique en leptine participe à la résistance à l'hormone et que cette résistance prédispose à une obésité future constituant ainsi un véritable cercle vicieux [Beneytout 2007].

L'adiponectine est une protéine très présente au sein du tissu adipeux, bien qu'elle semble plus présente dans le tissu sous-cutané que viscéral [Fain 2004]. En effet, sa concentration plasmatique représente 0,01% des protéines circulantes, soit 5 à 30 mg/L chez le sujet mince, tandis que celle en leptine n'est que de 2 à 8 μ g/L.

Bien que son action reste complexe, elle semble globalement insulino-sensibilisante. Dans le foie, elle augmente l'oxydation des acides gras et améliore la sensibilité à l'insuline en modifiant la production hépatique de glucose par diminution de l'expression des ARNm de

deux enzymes essentielles de la néoglucogenèse : la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase [Kadowaki 2005]. Dans le muscle, elle stimule l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras.

En plus de ses effets sur la sensibilité à l'insuline, l'adiponectine joue un rôle dans la protection vasculaire en interférant très tôt avec le processus athérogène, notamment en intervenant dans la régulation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales vasculaires [Ouchi 1999], la transformation des macrophages en cellules spumeuses [Ouchi 2001], et en modérant la prolifération des cellules musculaires lisses [Arita 2002].

Selon certains chercheurs, l'adiponectine diminuerait la réponse inflammatoire induite par le TNF- α . En effet, les études réalisées *in vitro* ont montré qu'en réponse à un traitement par l'adiponectine, la production de TNF- α par les macrophages est diminuée [Ouchi 2000]. De nombreuses propriétés anti-inflammatoires de l'adiponectine semblent être corrélées à ses effets anti-TNF- α , ce qui pourrait expliquer en partie son rôle protecteur contre l'athérome. Cependant, le TNF- α et l'IL-6 diminuent en retour l'expression de l'adiponectine dans les adipocytes humains [Bruun 2003].

La résistine fût découverte fortuitement par Steppan et son équipe lors de leurs recherches concernant de nouvelles cibles moléculaires. Ces scientifiques ont alors montré que l'expression de la résistine était augmentée dans le sérum ou le tissu adipeux d'animaux obèses. De plus, l'administration de résistine recombinante à des animaux sains provoquait une insulino-résistance, tandis que l'immuno-neutralisation de la résistine améliorait la sensibilité à l'insuline d'animaux obèses et insulino-résistants [Steppan 2001].

Dans l'adipocyte en culture, la résistine diminue le transport du glucose en réponse à l'insuline, alors qu'un anticorps anti-résistine produit l'effet inverse. En outre, la résistine inhibe la différenciation adipocytaire [Kim 2001].

Cependant, chez l'homme, aucune étude n'a pu démontrer de corrélation entre les taux de résistine et l'indice de masse corporelle ou la résistance à l'insuline, et de nombreuses contradictions sont apparues dans différents travaux. Son rôle fonctionnel chez l'homme reste encore insaisissable et exige une exploration approfondie par d'autres études [Jackson 2005 ; Steppan 2004 ; Patel 2003 ; Gnacińska 2009].

L'Acylation Stimulating Protein (A.S.P.) est synthétisée par les adipocytes ; elle stimule l'estérification des acides gras en vue de la synthèse des triglycérides dans l'adipocyte mais elle favorise également le transport du glucose dans ces cellules. Les taux plasmatiques d'A.S.P. sont augmentés chez les sujets atteints d'obésité gynoïde. Elle augmente la synthèse de l'insuline. Les taux d'A.S.P. sont positivement corrélés à l'obésité, à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et aux maladies cardiovasculaires [Cianflone 2003].

Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules de l'organisme et principalement par les macrophages et les lymphocytes. Elle est aussi produite par le tissu adipeux, mais probablement en faible quantité chez l'homme. Son taux semble positivement corrélé à l'adiposité et à l'insulinorésistance [Kershaw 2004].

L'interleukine-6 est produite par de nombreuses cellules (monocytes, cellules endothéliales, fibroblastes) et de nombreux tissus, dont le tissu adipeux. C'est une cytokine multifonctionnelle, car elle agit sur un grand nombre de tissus et cellules. Un des effets importants de l'IL-6 est la régulation de la production hépatique de CRP. En effet, les quantités d'IL-6 dans le tissu adipeux ainsi que les concentrations circulantes d'IL-6 et de CRP sont étroitement corrélées [Maachi 2004]. L'expression et la sécrétion de l'IL-6 sont deux à trois fois plus importantes dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu adipeux sous-cutané. Cependant, la majorité de l'IL-6 produite provient des cellules de la fraction stroma vasculaire, composée essentiellement de cellules endothéliales et de monocytes-macrophages, mais pas d'adipocytes [Fried 1998 ; Fain 2004]. Son taux est positivement corrélé à l'obésité, à l'intolérance au glucose et à l'insulinorésistance ; il décroît avec la perte de poids.

L'angiotensine II est produite de manière assez importante par les adipocytes. Cette cytokine stimule le tonus vasculaire ainsi que l'angiogénèse, favorisant donc l'hypertension artérielle. Elle participe à la croissance des adipocytes et à la différenciation des préadipocytes en adipocytes [Engeli 2003].

L'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI 1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1) est un facteur thrombogène. Sa sécrétion est majorée en cas d'augmentation de TNF- α et favorisée par l'insuline et les glucocorticoïdes. Son taux est fortement corrélé à la quantité de tissu adipeux viscéral. Il pourrait être un lien causal entre l'obésité et les pathologies cardiovasculaires [Alessi 2003].

L'étendue de l'action de ces composés est telle qu'on comprend aisément qu'un dérèglement de ce métabolisme peut avoir un retentissement sur l'ensemble de l'organisme, ce qui explique la complexité de la physiopathologie du syndrome métabolique et des complications de l'obésité.

III-2-2. Développement de l'obésité

Pourquoi s'intéresser à l'origine de l'obésité dans l'étude du syndrome métabolique ? Parce que celle-ci s'installe de façon progressive, tout au long de la vie, et fait le lit des complications cardiovasculaires que nous retrouverons dans le cadre du syndrome.

En effet, il est depuis longtemps établi que l'obésité constitue un facteur de risque indépendant d'insulinorésistance, de diabète, de dyslipidémie et de pathologies cardiovasculaires. Plus précisément, on sait que pour une adiposité similaire, il existe une grande hétérogénéité de risques métaboliques et cardiovasculaires. De fait, l'accumulation de

graisse intra-abdominale constitue un facteur prédictif important de détérioration métabolique diabétogène et athérogène.

La prise de conscience du retentissement pathologique et l'explosion de l'incidence de l'obésité expliquent en bonne partie le changement d'attitude des médecins et des organismes publics de santé dans la prise en charge des complications métaboliques et cardiovasculaires, qui est devenue un enjeu capital de santé publique. C'est pourquoi il est important de rappeler ici comment une obésité se met en place et par quels mécanismes elle influencera le métabolisme de l'individu.

D'après l'O.M.S., son origine multifactorielle résulte notamment d'un terrain génétique de prédisposition, ainsi que de facteurs environnementaux et comportementaux conduisant à un bilan énergétique positif où les apports dépassent les dépenses provoquant alors une prise de poids excessive.

III-2-2-1. La balance énergétique

III-2-2-1-1. Principe et régulation

La balance énergétique est constituée par les apports (l'alimentation) et les dépenses.

Les apports dépendent de la nature des aliments consommés, de leur quantité et de la répartition des prises dans la journée. Il est important de les définir assez précisément afin de déterminer les points clés sur lesquels le clinicien devra agir en priorité pour renverser cette balance en vue d'une perte de poids. Pour cela il devra réaliser une enquête alimentaire afin de calculer l'apport calorique journalier consommé par le patient. Cependant, les sujets obèses sous-estiment fréquemment leurs apports énergétiques lors de ces enquêtes qui sont donc souvent imprécises [Bandini 1999 ; Delany 1998].

Le bilan est dit équilibré lorsque les apports sont égaux aux dépenses (Figure 10) ; le poids reste alors stable chez l'adulte et la croissance staturo-pondérale est normale chez l'enfant. Lorsque les apports sont supérieurs aux dépenses, l'excès d'énergie est stocké sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux [Rosenbaum 1998 ; WHO 1998]. En effet les possibilités de stockage pour le glycogène, et les protéines sont limitées. En revanche, l'augmentation de la masse grasse peut être considérable.

Lors de la phase de constitution de l'obésité, ou phase dynamique, le bilan énergétique est nécessairement positif (Figure 10) [MacDiarmid 1997 ; Rosenbaum 1998]. La prise de poids sera d'autant plus rapide que l'excès de l'apport énergétique est important. Mais habituellement il s'agit d'une « petite erreur » sur une longue période. Ainsi, un excédent de 50 kcal/j, soit l'équivalent d'un yaourt nature, est susceptible d'entraîner en 4 ans une augmentation de plus de 10 kg du tissu adipeux. Mais ces 50 kcal peuvent aussi correspondre à la différence que représente le coût énergétique de 15 minutes de marche rapide, par rapport à la même période de temps d'inactivité, pour un adolescent de 60 kg. Lorsque le bilan énergétique est à nouveau équilibré (mais à un niveau supérieur), l'augmentation de la corpulence cesse ; on parle alors de phase d'état (ou statique) de l'obésité [Ziegler 2000a].

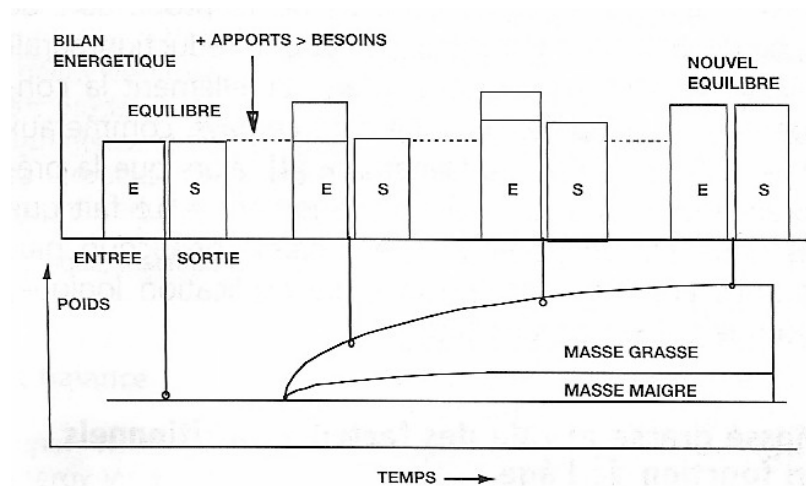


Figure 10 : Bilan énergétique et modification de la composition corporelle [D'après Sanchez-Carracedo 1996].

Concernant les postes de la dépense énergétique, il existe trois volets à prendre en considération : le métabolisme de base, la thermogénèse et l'activité physique. L'ensemble de ces dépenses constituera la dépense énergétique totale sur 24 heures.

Le métabolisme de base : il correspond à la dépense énergétique minimale nécessaire à l'entretien de la vie et comprend le métabolisme de base nocturne et le métabolisme de base lié au réveil. Il est mesuré au repos, est complet vers 2 à 4 heures du matin, après 11 à 18 heures de jeûne (pour éliminer toute dépense énergétique liée à la digestion), en état de neutralité thermique (18 à 20°C). Il est dû à l'activité mécanique et métabolique de base (cœur, poumon, cerveau ...) et comprend la thermogénèse essentielle, c'est-à-dire celle obligatoire au maintien de la température corporelle dans des conditions de neutralité thermique. Ce métabolisme de base correspond à 70% de la dépense énergétique totale, voir moins selon le degré d'activité physique de l'individu. Il dépend de la masse cellulaire active, c'est-à-dire de la masse maigre du sujet, mais également de l'âge, du sexe et du poids de l'individu.

La thermogénèse (ou thermogénèse d'adaptation) : elle représente environ 10% de la dépense énergétique totale [Lecerf 2001] ; elle comprend deux postes :

- la thermogénèse d'alimentation, liée au coût de l'absorption et du stockage des nutriments, correspond à l'énergie nécessaire à la digestion et au métabolisme des aliments ;
- la thermogénèse de lutte contre le froid (ou thermorégulation), qui correspond à l'énergie nécessaire au maintien de la température corporelle normale dans une situation d'exposition au froid extérieur, de stress, etc.

La dépense énergétique liée à l'activité physique : c'est la composante la plus variable de la dépense énergétique totale. Lecerf la considère comme le volet le plus important dans la mesure où il constitue le point le plus influençable par le comportement individuel volontaire. Il est un atout pour le clinicien et devra constituer une cible privilégiée de la prise en charge d'une obésité. La dépense liée à ce poste constitue 10 à 20% de la dépense énergétique totale chez un individu sédentaire, mais peut aller jusqu'à 50% chez un sportif de haut niveau ou un travailleur de force [Torun 1996]. De plus, l'exercice physique provoque également une thermogénèse.

III-2-2-1-2. Les dérèglements en cause dans l'obésité

Il faut ici encore garder à l'esprit la notion d'origine multifactorielle de l'obésité (comme du syndrome métabolique). En effet, le déséquilibre de la balance énergétique constitue un point clé de l'installation de l'obésité, mais il ne peut expliquer à lui seul l'ensemble des complications qui découleront de celle-ci.

Pourquoi est-ce si difficile d'équilibrer ce bilan ? Chez le sujet sédentaire, l'équilibre de la balance entrées/sorties est atteint essentiellement par l'adaptation des entrées. Le comportement alimentaire joue donc un rôle crucial. Les jeunes enfants (2 à 5 ans) sont capables d'adapter leur prise alimentaire de façon à équilibrer leur bilan énergétique sur une période de quelques jours [Birch 1998]. Les bons « régulateurs » modifient rapidement leurs choix alimentaires pour les ajuster à leurs besoins, mais il existe aussi de moins bons « régulateurs » dont l'adaptation est incomplète. Il semble que progressivement l'environnement familial et socioculturel exerce une influence défavorable sur les capacités d'adaptation de l'enfant. En grandissant l'enfant aurait un comportement alimentaire de moins en moins spontané et utiliserait moins les signaux physiologiques de la faim et de la satiété pour se conformer aux usages de la vie en société (vider complètement son assiette, manger à heures fixes...). Le stress ou d'autres facteurs psychologiques comme la répétition inappropriée de régimes hypocaloriques ont probablement des effets défavorables à ce niveau chez l'adulte [Bellisle 1999]. De plus, on peut compléter l'explication de ce déséquilibre en regardant les différents postes en cause. Concernant le métabolisme de base, l'âge, le poids et le sexe influenceront grandement les dépenses liées à ce volet :

- avec l'âge la masse maigre diminue et donc les dépenses de métabolisme de base de même. Il faudra donc entretenir cette masse maigre grâce à une activité physique régulière sans quoi tout individu vieillissant se verra prendre inéluctablement du poids ;

- le sexe joue également un rôle majeur, l'homme ayant une taille habituellement supérieure à celle de la femme, et pour un même poids, d'avantage de masse maigre, son métabolisme de base est donc plus élevé ;

- le poids a également une importance car toute prise de poids constitue un accroissement de la masse grasse (qui représente 4% des dépenses du métabolisme de base), mais aussi de masse maigre, ce qui provoque une augmentation des dépenses liées au

métabolisme de base ; cependant, celles-ci ne suffisent pas à renverser la tendance à la prise de poids.

Ainsi, la prévalence importante de l'obésité chez les personnes âgées peut s'expliquer par un déséquilibre énergétique, lié à une perte de masse maigre non compensée par une diminution des apports alimentaires ou une augmentation de l'activité physique.

Certains facteurs peuvent influencer la thermogénèse d'alimentation comme :

- la taille des repas : plus un repas est copieux, plus la thermogénèse est importante, mais l'énergie dépensée en chaleur reste plus faible que celle apportée par un repas plus important ;

- le nombre de repas : pour une même ration calorique, un repas unique provoque une dépense énergétique moindre que plusieurs repas. Le repas unique favorise donc la prise de poids et l'on pourra conseiller aux patients de préférer un fractionnement de leur alimentation en repas plus légers plutôt qu'un ou deux repas copieux quotidiens ;

- la nature des lipides : les triglycérides à chaîne moyenne permettent une thermogénèse plus importante que ceux à chaîne longue ;

- le nyctémère joue également un rôle avec une moindre thermogénèse d'alimentation la nuit, ce qui pourrait expliquer en partie la prise de poids chez les travailleurs nocturnes.

Pour ce qui est de l'activité physique, les dépenses dépendront de la durée, de la nature de l'activité mais aussi du type de muscle sollicité. Ainsi, un effort d'intensité moyenne et de longue durée augmente l'oxydation lipidique, tandis qu'un effort intense et long utilisera plutôt le glycogène, surtout en cas d'entraînement physique approprié. C'est le point de dépense le plus modulable et qui présente le potentiel le plus important pour le clinicien car il est souvent négligé chez les patients obèses.

La situation d'obésité résulte donc d'un déséquilibre de l'ensemble de ces fonctions, avec des apports énergétiques bien supérieurs aux dépenses physiques, provoquant ainsi une accumulation d'énergie inutilisée qui sera stockée sous forme de graisses, progressivement tout au long de la vie, pour aboutir à des situations d'obésités parfois extrêmes [Lecerf 2001].

De plus, les facteurs environnementaux, socio-économiques, éducatifs et psychologiques conduisent également à un déséquilibre de la balance énergétique (Figure 11).

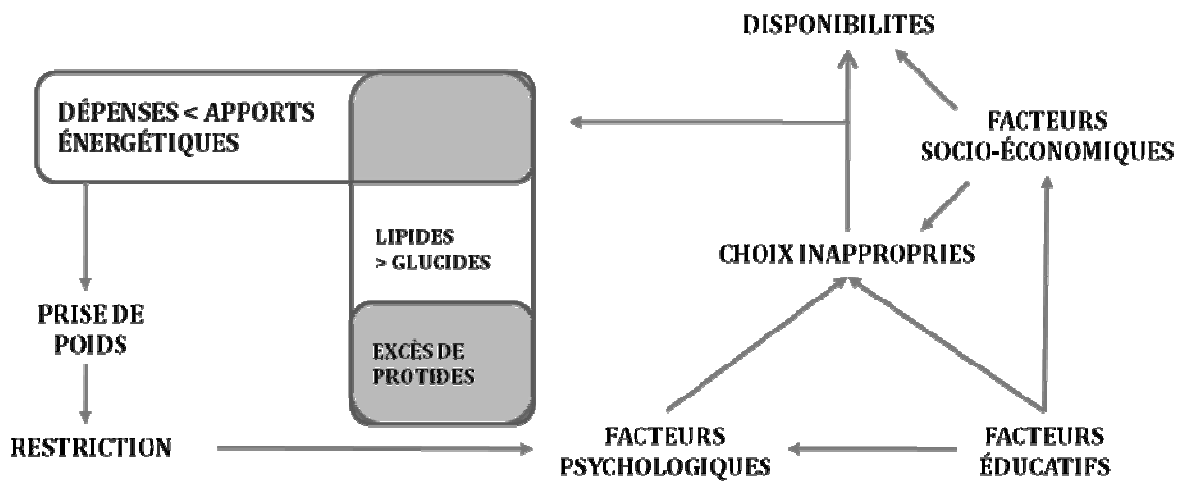


Figure 11 : Principaux déterminants environnementaux de la prise de poids
[D'après Lecerf 2001].

III-2-2-2. Facteurs favorisant la prise de poids

Aujourd'hui les scientifiques reconnaissent plusieurs facteurs impliqués dans le développement de l'obésité, soit par déséquilibre de la balance énergétique, soit en tant qu'étiologie à part entière.

III-2-2-2-1. Les facteurs nutritionnels

L'alimentation constitue l'unique source d'énergie de l'organisme, et de la nature des nutriments et des quantités apportées dépendront l'équilibre de la balance énergétique de l'individu. C'est pourquoi ces dernières années l'intérêt s'est porté sur le rôle respectif des apports en glucides et en lipides [Ziegler 2000a]. Ainsi on a pu montrer qu'un régime riche en lipides peut conduire à un excès d'apport énergétique.

Tout d'abord, les lipides sont plus caloriques que les glucides ou les protéines, apportant 9 Kcal/g contre 4 Kcal/g pour ces derniers [Lecerf 2001]. De plus, ils favorisent l'hyperphagie en améliorant la palatabilité (connotation affective importante associée à un aliment dont la consommation provoque du plaisir), la texture et la saveur (ensemble des sensations gustatives, olfactives, etc., associées à l'ingestion d'un aliment) des aliments, et sont peu satiétogènes. La thermogénèse liée à la digestion des lipides est faible, par rapport à celle des glucides, et ne consomme que 4% de leur valeur calorique. Enfin, les lipides sont moins oxydés que les glucides ou les protéines et seront stockés préférentiellement tandis que les glucides seront utilisés prioritairement.

Dans le tableau 15 sont résumées les caractéristiques principales des macronutriments. Ceci illustre le rôle majeur que peut jouer un excès d'apport lipidique dans le dérèglement de la balance énergétique et la prise de poids.

Tableau 15 : Caractéristiques des macronutriments [D'après Sanchez-Carracedo 1996].

	Protéines	Glucides	Lipides
Rassasiement	+++	++	±
Suppression de la faim	+++	+++	±
Apports énergétiques (Kcal/g)	4	4	9
% des apports énergétiques quotidiens	+	++	+++
Capacité de stockage	±	+	+++
Voies métaboliques vers un autre compartiment	+	+	0
Autorégulation (capacité de stimuler l'oxydation en cas d'excès d'apports)	+++	++	0

Cependant, cela ne signifie pas qu'il faut complètement écarter les lipides de l'alimentation car ils apportent des acides gras et des vitamines essentiels au bon équilibre alimentaire, mais plutôt apprendre à gérer ces apports car l'alimentation des populations (obèses ou non) tend de plus en plus vers un déséquilibre en faveur des lipides aux détriments des glucides, notamment des glucides complexes dont les qualités nutritives sont à valoriser.

Les glucides, quant à eux, sont souvent la cible privilégiée des régimes amincissants estivaux et des conseils diététiques que chacun peut trouver dans la presse publique à la fin du printemps. De ce fait, très fréquemment lorsque l'on interroge tout un chacun sur les mesures à prendre en vue d'une perte de poids, par exemple à l'officine, on nous répond qu'il faut réduire prioritairement les apports glucidiques. Cependant, plusieurs études ont montré que la consommation de glucides à saveur sucrée ne semble pas constituer un facteur de prise de poids. Il existe même une relation négative entre la consommation de saccharose et la prévalence de l'obésité chez les enfants et chez les adultes [Basdevant 2000 ; Hill 1995]. En revanche, les aliments à index glycémique élevé pourraient favoriser l'hyperphagie des sujets obèses [Ludwig 1999].

Les macronutriments constituent donc la source d'énergie de notre organisme et sont par eux-mêmes essentiels à la vie. Le problème de l'obésité sera donc le fruit d'une disproportion des apports par rapports aux besoins mais pourra également résulter de comportements alimentaires pathologiques.

III-2-2-2-2. Les conduites alimentaires particulières

Il serait réducteur d'affirmer que les troubles du comportement alimentaire sont la cause de l'obésité. Certains sont d'ailleurs induits ou favorisés par un abord trop sévère ou rigide du traitement diététique. Le plus souvent ils sont bénins et sans conséquence sur l'état nutritionnel et pour certains, ils traduisent une fonction homéostasique [Guy-Grand 2000].

La présentation détaillée des différents symptômes sort du cadre de cet exposé. On distingue schématiquement des troubles prandiaux, qui renvoient à des anomalies de la faim (besoin physiologique de manger), du rassasiement (établissement de la satiété au cours du repas, provoque l'arrêt de la prise alimentaire) ou de la satiété (sensation de plénitude gastrique qui efface la sensation de faim et dure jusqu'au repas suivant) et des troubles extra-

prandiaux, les plus communs, décrits dans le tableau 16 [Ziegler 2000b]. Il s'agit surtout de compulsions ou de grignotages. On peut donc citer la boulimie qui s'apparente aux accès de frénésie alimentaire, la pseudo-boulimie ou compulsion simple, le grignotage, la fringale (qui peut s'accompagner d'une hypoglycémie) ou encore la restriction alimentaire cognitive (levées d'inhibitions conséquentes à des régimes trop restrictifs) [Fricker 1995].

Tableau 16 : Caractéristiques des symptômes des troubles du comportement alimentaire extra-prandiaux [D'après Ziegler 2000b].

Description de la prise alimentaire	Grignotage	Compulsion simple	Accès de frénésie alimentaire
Modalité du déclenchement	Insidieux	Besoin impérieux	Impulsion soudaine et irrésistible
Sensation de faim	Non	Non	Non
Choix des aliments	Aliments appréciés Facilement disponibles	Envie plus ou moins sélective	Envie non sélective
Vitesse	Normale	Rapide + à ++	Rapide +++
Quantité	Petites quantités, prises répétitives	Variable + à ++	++ à ++++ Remplissage
Durée	Variable	Brève	< 2 heures
Fréquence	Variable	Variable	Variable
Plaisir de manger	Prises alimentaire ± « mécanique »	Plaisir initial, culpabilité ensuite	Absent
Perte de contrôle	±	+ à ++	++++
Entourage	Seul ou en compagnie	De préférence seul	Seul
Retentissement psychologique	Absence (±)	Absence (±)	Culpabilité, Détresse

L'installation de l'obésité peut résulter de ces différents comportements, mais elle peut également et plus simplement découler d'une consommation hypercalorique d'aliments, où les quantités ingérées restent correctes, mais la nature des aliments est hypercalorique.

De plus, une déstructuration du rythme alimentaire peut provoquer une prise de poids ; plusieurs études [Bellisle 1988 ; Mela 1999] ont constaté que les populations obèses ont tendance à manger en petites quantités au petit déjeuner et beaucoup plus au repas du soir, ce qui, on le sait, favorise la prise de poids étant donné le faible métabolisme de base nocturne.

D'autres mécanismes peuvent aussi être responsables de la prise de poids, comme par exemple la plus grande sensibilité aux facteurs extérieurs (contexte du repas, convivialité, horaire, vue et odeur des aliments, présentation d'un plat ...) qu'aux stimulus sensoriels physiologiques que sont la satiété, le rassasiement et la faim. C'est la théorie de l'externalité [Ziegler 2000a]. Elle est typique de l'hyperphagie prandiale, c'est-à-dire que c'est le contexte qui déterminera le volume d'aliments ingérés et non les sensations internes, avec une absence de rassasiement ou de satiété par exemple.

III-2-2-3. Autres facteurs

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans le développement d'une obésité. Par exemple, l'environnement familial influence les habitudes alimentaires de l'individu, sa culture culinaire, son style de vie, etc. et permet de perpétuer le surpoids d'une génération à l'autre ; c'est pourquoi on retrouvera fréquemment des familles entières obèses. De même, l'environnement social et professionnel peut influencer les habitudes alimentaires, par exemple avec un stress psychologique pouvant accentuer un grignotage en compulsion ; ou encore l'éloignement du lieu de travail qui favorise la restauration rapide [Fricker 1995].

De plus, l'inactivité physique ou sédentarité, qui est un état proche du repos, dans lequel la dépense énergétique totale est faible concoure à la prise de poids régulière responsable des obésités. Elle est de plus en plus favorisée par la société moderne qui encourage l'automatisation et favorise ainsi la station assise au travail par exemple, la facilité des transports, l'informatisation ... Ainsi, les travailleurs se dépensent moins lors de leur activité professionnelle, les lieux d'habitation et de travail sont bien mieux chauffés qu'auparavant, induisant une réduction des dépenses de thermorégulation.

Enfin, il ne faut pas négliger les facteurs génétiques de l'obésité qui font que deux personnes soumises aux mêmes apports et dépenses énergétiques ne seront pas égaux devant le stockage d'énergie. Le séquençage du génome humain a permis de mettre en évidence deux type d'obésité :

- l'obésité monogénique, rare chez l'homme, elle n'implique qu'un seul gène et le rôle de l'environnement est minime ;

- l'obésité polygénique ou multifactorielle, plus fréquente, elle serait liée à l'interaction de plusieurs variants géniques et dans ce cas l'environnement joue un rôle majeur dans l'expression phénotypique [Ziegler 2000a].

Pour finir, des facteurs individuels peuvent également être en cause, comme des troubles psychologiques ou encore des causes iatrogènes pouvant perturber un équilibre physiologique bien établi. Ainsi l'adolescence, une grossesse, la ménopause, un deuil, etc. sont autant d'évènements capables de modifier le mode de vie de l'individu. Concernant la iatrogénie on peut citer certains antiépileptiques, neuroleptiques, anxiolytiques, tricycliques, stupéfiants, le lithium ou encore les corticoïdes, qui peuvent entraîner une prise de poids pouvant conduire à l'obésité.

III-2-2-3. Conclusion

Nous avons fait ici l'exposé des mécanismes pouvant conduire à l'obésité, et ceci dans le but d'évoquer l'importance de l'obésité viscérale dans le syndrome métabolique. En effet, l'obésité constitue un état pathologique qui conduit à des complications métaboliques et cardiovasculaires qui ont de nombreux points communs avec celles retrouvées dans le syndrome métabolique. Ainsi, au cœur des mécanismes reliant obésité, diabète et maladies cardiovasculaires, se trouvera le syndrome métabolique.

III-2-3. Conséquences de la localisation abdominale des graisses

La première personne ayant pressenti l'importance de la distribution viscérale des graisses fut le professeur Jean Vague [Vague 1947]. Il nota que les obèses présentant des complications cardiovasculaires, de la goutte ou du diabète étaient ceux dont l'adiposité prédominait au niveau abdominal et que ceux dont l'adiposité était plutôt fémorale semblaient d'avantage épargnés par ces problèmes métaboliques. En effet, la localisation abdominale des graisses aura de nombreuses conséquences sur l'ensemble du métabolisme (Figure 12).

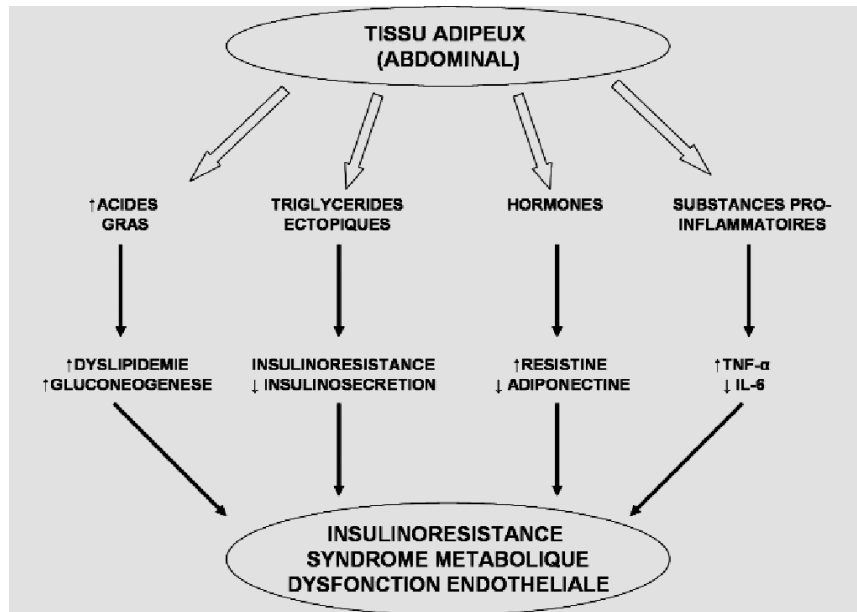


Figure 12 : Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du syndrome métabolique [Ligue cardiologique belge 2007].

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α ; IL-6 : interleukine 6.

Par la suite, de nombreuses études ont démontré l'impact de la localisation des graisses sur le développement des complications de l'obésité [Larsson 1989 ; Després 1990 ; Pouliot 1992 ; Lemieux 1994 ; Megnier 1999]. Ainsi, il est apparu que l'adiposité viscérale représentait la localisation la plus morbide par rapport à la localisation sous-cutanée.

Nous verrons dans ce paragraphe les différentes conséquences de cette localisation et nous relierons par la suite ces phénomènes aux autres composantes du syndrome métabolique.

III-2-3-1. Flux d'acides gras libres circulants

En effet, le tissu adipeux viscéral, riche en récepteurs β -adrénergiques, est plus sensible aux catécholamines que le tissu adipeux sous cutané et sera l'objet d'une lipolyse permanente sous l'effet de l'activité de la lipoprotéine lipase adipocytaire [Large 1998]. Plus ce tissu est important en quantité, plus la production d'acides gras libres est importante. Un

véritable flux d'acides gras libres sera alors déversé dans la circulation et contribuera au développement des anomalies caractérisant le syndrome métabolique (Figure 13).

Tout d'abord, du fait de la localisation anatomique particulière de ces adipocytes, le flux d'acides gras libres inondera préférentiellement le foie par voie portale. Les acides gras captés en excès entravent alors le fonctionnement de l'insuline qui, au niveau de l'hépatocyte, devient incapable de limiter l'action du glucagon sur la néoglucogenèse et la glycogénolyse provoquant l'augmentation de la production hépatique de glucose, d'où la présence d'une légère hyperglycémie à jeun. Ainsi, le flux d'acides gras libres va perturber l'homéostasie glucidique.

Par ailleurs, au niveau musculaire, les acides gras en excès seront métabolisés préférentiellement par les cellules et il y aura une baisse de l'utilisation du glucose qui se retrouvera à son tour en excès dans la circulation.

De même, au niveau du pancréas, les acides gras libres exerceront une toxicité cellulaire qui favorisera la destruction des cellules β des îlots de Langerhans : c'est la lipotoxicité (Figure 13).

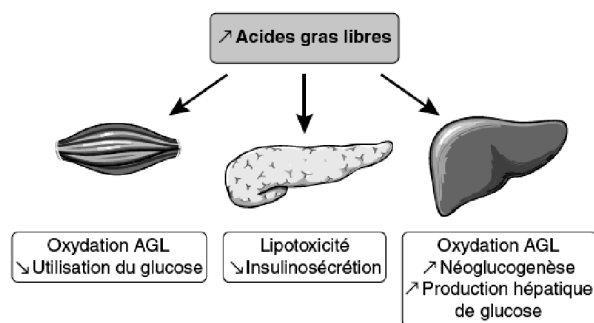


Figure 13 : Rôle des acides gras libres dans le syndrome métabolique.

AGL : acides gras libres.

De plus, les adipocytes viscéraux présenteraient une faible réponse à l'action antilipolytique de l'insuline, ce qui expliquerait qu'il persiste un flux d'acides gras important malgré l'hyperinsulinémie permanente. [Lemieux 1994]

Cet afflux perturbe le métabolisme hépatique en stimulant la synthèse de triglycérides endogènes qui seront incorporés dans des lipoprotéines riches en triglycérides (d'où l'augmentation des taux de triglycérides et, secondairement, l'abaissement du taux de HDL) [Wajchenberg 2000].

III-2-3-2. Source de dépôts de triglycérides ectopiques

Par ailleurs, l'obésité, en particulier la graisse viscérale, s'accompagne d'un dépôt de triglycérides en dehors du tissu adipeux (triglycérides ectopiques). Le tissu adipeux est unique dans sa capacité à stocker physiologiquement les graisses sans qu'elles n'exercent à ce niveau d'effets toxiques.

Les acides gras qui s'échappent des adipocytes, devenus « incontinents », sont captés par les hépatocytes et les myocytes qui eux, contrairement aux adipocytes, ne sont pas programmés pour faire face à un tel afflux [Abdul-Ghani 2010]. On a alors un dépôt de triglycérides en dehors du tissu adipeux, dans les organes inondés par ce flux d'acides gras libres (foie, muscle, pancréas) [Goodpaster 2000 ; Greco 2002 ; Seppala-Lindroos 2002]. Ce phénomène, contribuant à la lipotoxicité, aggrave également l'insulinorésistance dans le foie et dans le muscle squelettique et entrave la fonction insulinosécrétoire pancréatique (Figure 12 et 14).

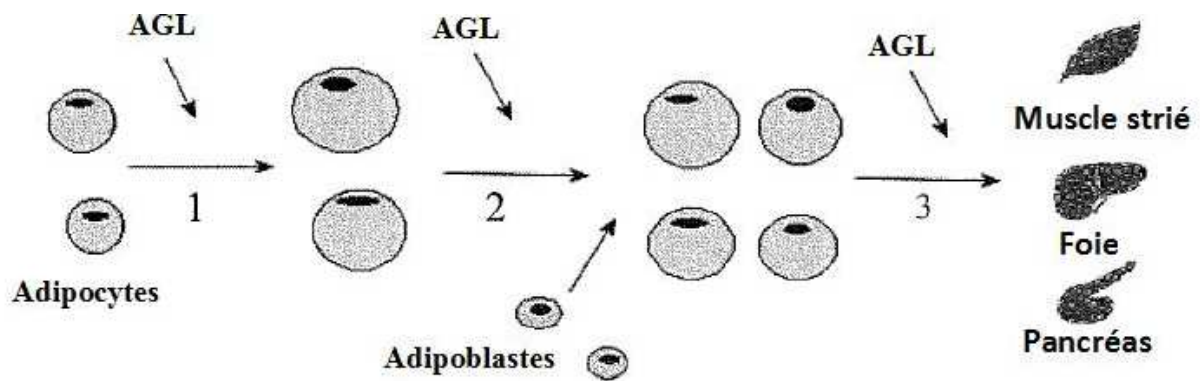


Figure 14 : Stockage des acides gras libres et dépassement du stockage adipocytaire.

AGL : acides gras libres ; 1 : les adipocytes captent les acides gras libres en période d'abondance alimentaire, augmentant sensiblement leur taille ; 2 : à partir d'une certaine taille, les adipoblastes sont recrutés et se différencient en adipocytes ; 3 : quand le tissu adipeux devient incapable de stocker tous les acides gras libres, ceux-ci se déposent sous la forme de triglycérides de façon ectopique dans les muscles squelettiques, le foie (stéatose non alcoolique) et le pancréas.

Au niveau musculaire, cette surcharge entraîne une altération de la synthèse et de la translocation vers la membrane plasmique des transporteurs du glucose (GLUT4), indispensables à sa captation par le myocyte (anomalie de clairance) [DeFronzo 2003].

Finalement, si le flux d'acides gras est trop important, par excès d'apport ou défaut d'oxydation et si les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées, des dépôts ectopiques de lipides apparaissent dans le foie, le muscle, le cœur et même dans la cellule β du pancréas. Cet excès d'acides gras et la dérégulation de leur flux sont impliqués dans :

- l'augmentation de la production de VLDL par le foie et dans la survenue d'une stéato-hépatite non alcoolique (NASH) ;

- l'accumulation de triglycérides intramusculaires, elle-même associée à une baisse du transport et de l'utilisation du glucose ;

- un processus d'apoptose de la cellule β du pancréas.

Ainsi, le dérèglement du métabolisme des acides gras serait une des causes essentielles du syndrome métabolique et du diabète [Ailhaud 2007].

III-2-3-3. Libération d'hormones et de substances pro-inflammatoires

Parmi les découvertes récentes, on a démontré que l'obésité est assimilable à un phénomène inflammatoire évoluant à bas bruit, ce qui met en exergue les relations entre les cellules adipeuses et le système immunitaire.

Un autre versant physiologique et pathologique du tissu adipeux, qui a généré des travaux expérimentaux considérables ces dernières années, est la mise en évidence de sa capacité à synthétiser et à sécréter de nombreux facteurs. Certains d'entre eux jouent vraisemblablement un rôle important dans l'insulinorésistance et les complications cardiovasculaires associées à l'obésité.

On sait aujourd'hui que l'augmentation du volume des adipocytes viscéraux s'accompagne de perturbations de leurs sécrétions endocrines, notamment de la production de TNF- α qui augmente.

Par ailleurs, l'excès de graisse en général, la graisse intra-abdominale en particulier, est capable de modifier la libération de diverses hormones (réduction du taux d'adiponectine, notamment) et de produire une série de substances inflammatoires, phénomènes qui aboutissent également à une aggravation de l'insulinorésistance.

De plus, ces substances aggravent également la dysfonction endothéliale et peuvent contribuer à accélérer l'athérosclérose (Figure 12).

Enfin, les adipocytes peuvent également synthétiser de l'angiotensinogène, une substance pouvant contribuer à augmenter la pression artérielle (le dernier marqueur du syndrome métabolique), et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), une substance favorisant la thrombose. Ceci est à mettre en parallèle avec une augmentation plasmatique des concentrations de fibrinogène, de l'activité coagulante des facteurs VII et VIIIc, qui favorisent également la thrombose [Poirier 2003].

III-2-4. Conclusion

L'obésité tient donc un rôle essentiel dans la mise en place du syndrome métabolique et sera à l'origine de nombreuses modifications du métabolisme corporel.

Nous allons par la suite relier les conséquences de l'obésité viscérale aux autres composantes du syndrome, notamment avec les troubles de l'homéostasie glucidique qui semblent étroitement reliés à la prédominance viscérale des graisses.

La figure 15 reprend les différentes conséquences métaboliques liées à la surcharge adipocytaire viscérale.

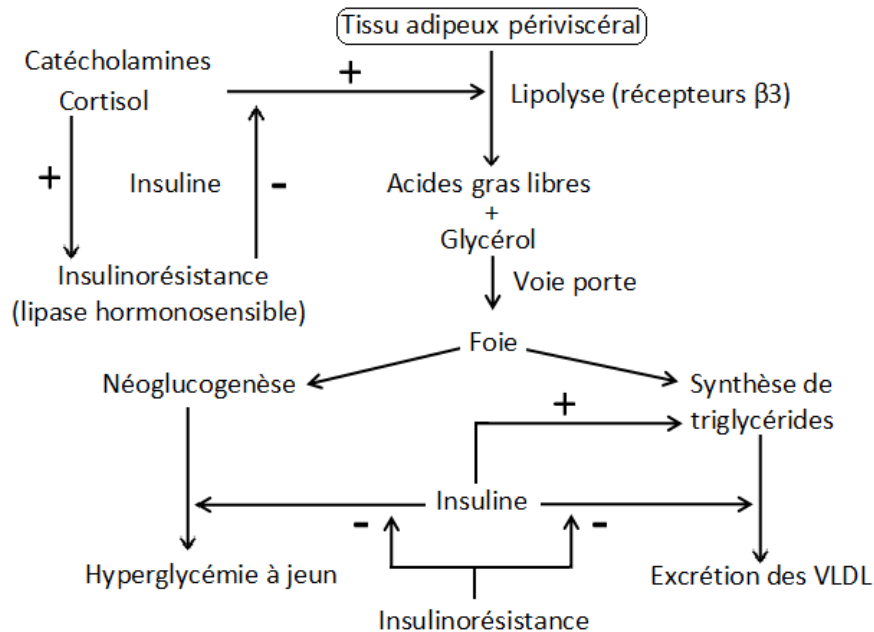


Figure 15 : Physiopathologie simplifiée des perturbations métaboliques en cas de surcharge pondérale abdominale [D'après Lecerf 2003].

III-3. Homéostasie glucidique et insulinorésistance

Les glucides constituent l'un des principaux substrats énergétiques de l'organisme. Pour préserver cette source d'énergie, l'organisme doit maintenir la glycémie quasiment constante alors que l'apport glucidique est très variable au cours du nyctémère.

Deux situations métaboliques doivent être distinguées : le jeûne et la période post-prandiale. Dans les conditions normales, au cours du jeûne, seul le foie est capable de produire du glucose et de maintenir la glycémie dans une zone de concentration étroite grâce à l'activation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. En période post-prandiale, l'insuline sécrétée permet la captation du glucose par les tissus périphériques et une inhibition partielle de la production hépatique de glucose.

Dans les états d'insulinorésistance, le déficit en insuline et la résistance musculaire à l'hormone, perturbent l'utilisation du glucose [François 2007].

III-3-1. Définition et évaluation

L'insulinorésistance se définit comme une limitation de l'action physiologique de l'insuline sur ses populations cellulaires cibles (foie, muscles, tissu adipeux et endothélium). Elle est liée à une altération de sa voie de signalisation et s'accompagne d'une hyperinsulinémie compensatrice. Les conséquences de la résistance à l'insuline proviendront

autant de la résistance à l'insuline que de l'hyperinsulinémie chronique et varieront selon les tissus concernés.

De plus, pourront s'ajouter à chaque étape du processus des susceptibilités individuelles, notamment génétiques, qui feront par exemple qu'un individu développera ou non un diabète de type 2 ou une athérosclérose [Jullien 2008].

D'après Lebovitz, l'insulinorésistance est pour 25% d'ordre génétique et pour 75% acquise, c'est-à-dire qu'elle est une conséquence des changements malsains de notre mode de vie [Lebovitz 2001].

En effet, afin de maintenir un équilibre glycémique satisfaisant, les cellules β du pancréas vont devoir synthétiser d'avantage d'insuline ce qui conduit à l'hyperinsulinémie chronique. Cet excès d'insuline va réduire la sensibilité des cellules cibles à l'insuline en diminuant le nombre de récepteurs. Tant que le pancréas peut compenser ce défaut d'action de l'insuline par surproduction, l'individu conservera une tolérance au glucose acceptable. Cependant, quand les cellules β s'épuisent ou lorsque la quantité d'insuline surproduite est insuffisante, alors apparaît une incapacité du sujet à maintenir l'homéostasie glucidique, au départ en période postprandiale (intolérance glucidique), et à terme à jeun (diabète), une fois que les cellules β sont définitivement épuisées.

Les modalités d'évaluation de l'insulinorésistance ne sont pas simples à mettre en œuvre. On pourra utiliser des indices anthropométriques tels que le ratio tour de taille/hanche, le périmètre abdominal, ainsi que des marqueurs biologiques tels que l'insulinémie à jeun, le ratio insulinémie à jeun/glycémie ou encore l'index HOMA, mais la technique de référence reste le clamp euglycémique hyperinsulinique [Letonturier 2004]. Cette technique consiste en la perfusion d'insuline à débit constant (7 UI/h, 75 mUI/m²/min) pour induire un hyperinsulinisme (on augmente l'insulinémie de 60 pmol/L à 1000 pmol/L). Ceci impose une perfusion continue de glucose en parallèle à celle d'insuline afin d'éviter toute hypoglycémie, le but étant de stabiliser la glycémie à 1g/L [Andreelli 2006]. Ces perfusions sont maintenues pendant 3 heures et ce sera la quantité de glucose consommée durant l'examen qui permettra de déterminer l'insulinosensibilité (Figure 16).

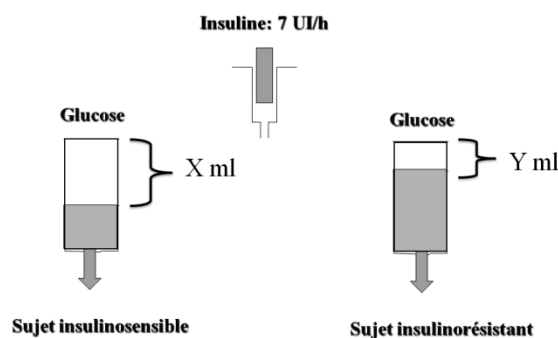


Figure 16 : Mesure de la sensibilité à l'insuline par la technique du clamp euglycémique hyperinsulinique [D'après Andreelli 2006].

La sensibilité à l'insuline correspond ainsi à la quantité de glucose consommée par kilogramme et par minute. Plus cette quantité est importante, plus le sujet est sensible à l'action de l'insuline.

III-3-2. Rappels de physiologie

L'insuline est une hormone indispensable à la vie humaine ; elle joue un rôle anabolique majeur notamment dans la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques, qu'ils soient glucidiques ou lipidiques. Elle régule l'entrée de glucose, la synthèse de glycogène et la lipogenèse, l'inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse. Elle exerce également des fonctions multiples sur le métabolisme protéique (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance, le contrôle de l'apoptose et le développement cellulaire (Figure 17). L'ensemble de ses effets procède de sa liaison à son récepteur spécifique présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais exprimé principalement dans trois tissus cibles : le foie, le muscle et le tissu adipeux [Capeau 2003].

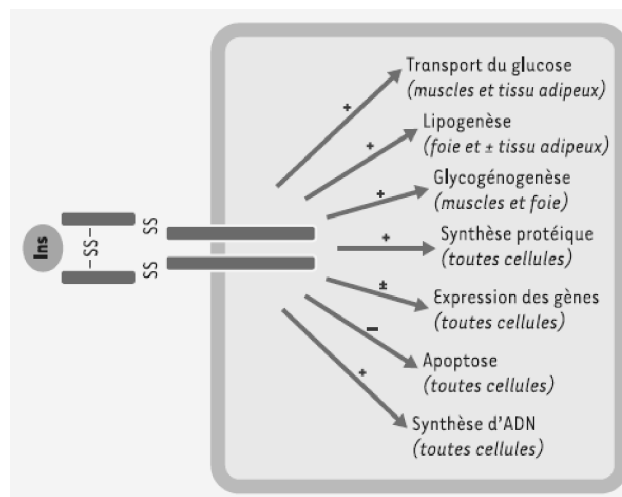


Figure 17 : Effets pléiotropes de l'insuline [Capeau 2003].

Ins : Insuline ; SS : pont disulfure.

Le muscle est le principal organe consommateur du glucose sanguin : lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinique, il utilise 80% du glucose injecté. Pour que l'organisme puisse utiliser ce glucose, celui-ci doit entrer dans les cellules, phénomène étroitement corrélé à l'action de l'insuline.

Les transporteurs du glucose, dénommés GLUT4 (pour Glucose Transporter 4), sont exprimés spécifiquement dans les tissus adipeux blanc et brun et dans les muscles. En absence d'insuline, les transporteurs de glucose GLUT4 sont localisés à l'intérieur de la cellule, dans des vésicules spécifiques. L'insuline induit la translocation de ces transporteurs vers la membrane plasmique, permettant le transport du glucose et son entrée dans la cellule proportionnellement au gradient de concentration [Cheatham 2000].

La voie de signalisation de l'insuline est complexe car elle fait intervenir des substrats spécifiques de son récepteur (Figure 18). Elle agit en se liant à son récepteur au niveau de la membrane cellulaire. Le récepteur à l'insuline est un hétérotétramère composé de deux sous-unités α et de deux sous-unités β ayant une fonction tyrosine kinase. Après liaison de l'hormone, le récepteur est autophosphorylé, ce qui induit l'activité tyrosine kinase de la sous-unité β entraînant la phosphorylation de résidus tyrosine sur des protéines intracellulaires, en particulier les IRS (insulin receptor substrate) et Shc.

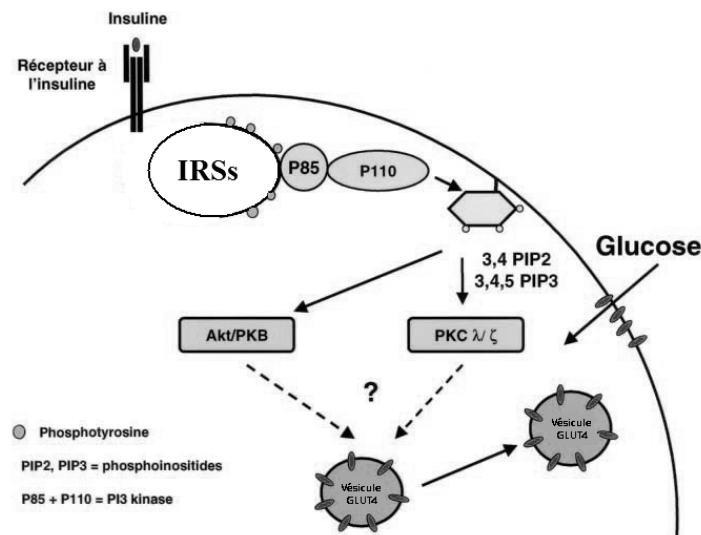


Figure 18 : Signalisation intracellulaire de l'insuline menant à la translocation de GLUT4
[D'après Saltiel 2001].

PKC λ et ζ : protéines kinases C atypiques ; Akt : sérine/thréonine kinase ; GLUT4 : glucose transporteur 4.

L'IRS phosphorylée est alors activée et va stimuler l'enzyme PI3 kinase ainsi que la formation de phosphoinositides (PIP2 et PIP3) qui sont des seconds messagers. L'activation de plusieurs protéines intracellulaires, dont la sérine/thréonine kinase Akt ou Protéine kinase B et des protéines kinases C atypiques (PKC λ et ζ), va finalement mener à la translocation de vésicules contenant le transporteur GLUT4 d'un pool intracytoplasmique vers la membrane plasmique. L'effet final sera une entrée de glucose dans la cellule [Wang 1999 ; Tanti 1997 ; Kotani 1998].

Ainsi, lorsque la glycémie augmente, l'insuline est sécrétée et permet l'utilisation du glucose par les muscles ainsi que son stockage sous forme de triglycérides (lipogénèse) dans le tissu adipeux, ceci permettant la diminution de la glycémie qui sera ainsi normalisée.

Dans le cadre de l'insulinorésistance, l'insuline voit son action diminuée, la glycémie sera donc difficile à réguler et restera en permanence au dessus des normales, faisant le lit des complications cardiovasculaires et du diabète : c'est le syndrome métabolique.

III-3. Mécanismes de l'insulinorésistance

III-3-3-1. Insulinorésistance et obésité viscérale

Dans cette partie nous nous intéresserons à la façon dont un excès de développement du tissu adipeux peut conduire à une insulinorésistance, voire un diabète, et favoriser la survenue de complications cardiovasculaires. En effet, l'obésité est associée dans 80% des cas au diabète de type 2 et est en elle-même un facteur de majoration de l'insulinorésistance [Kahn 2000].

Comme nous l'avons évoqué précédemment, lorsque l'adiposité est principalement viscérale, il existe une libération massive d'acides gras libres. Aujourd'hui, l'importance d'une surabondance de ces acides gras libres plasmatiques dans la pathogenèse de l'insulinorésistance est bien établie [Bays 2004 ; McGarry 2002] ; elle est considérée comme un contributeur majeur dans le développement de l'insulinorésistance [Eckel 2005]. Cependant, l'insulinorésistance augmente elle-même la libération d'acides gras libres [Despres 1993; Kahn 2001]. Il s'agit d'un cercle vicieux dans lequel les responsabilités de l'un et de l'autre semblent indissociables.

III-3-3-1-1. Acides gras libres et utilisation musculaire du glucose

Les premières études sur le sujet furent menées dans les années 1960, durant lesquelles Randle et son équipe ont montré, à partir d'expériences réalisées *in vitro* sur le cœur de rat isolé et perfusé, l'existence d'un cycle « glucose-acides gras ».

Dans ces expériences, une augmentation de la concentration des acides gras libres dans le milieu de perfusion conduisait à une réduction du captage et de l'utilisation du glucose par le myocarde. Ils avaient ensuite généralisé ces observations au muscle squelettique, et évoqué la possibilité qu'un excès d'acides gras libres contribuerait *in vivo* à la diminution de l'utilisation du glucose et au développement du diabète de type 2, en interférant avec l'action de l'insuline sur l'oxydation et le stockage du glucose [Randle 1963 ; Randle 1988].

Cette équipe suggéra alors que l'oxydation excessive des acides gras dans le muscle conduisait à une augmentation des rapports ATP/ADP et acétyl-CoA/CoA ; cette perturbation entraîne une inhibition de la pyruvate déshydrogénase, ainsi que de l'entrée de l'acétyl-CoA (dérivé du pyruvate) dans la mitochondrie (Figure 19) et diminue l'oxydation du glucose qui est donc moins utilisé par la cellule.

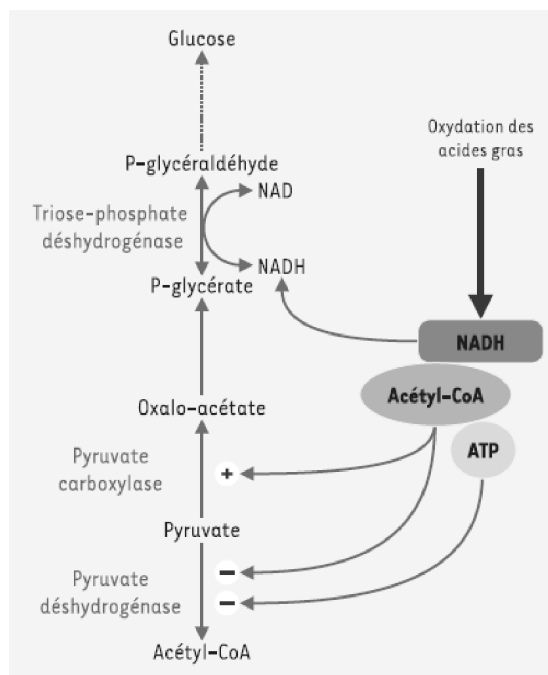


Figure 19 : Rôle des acides gras dans la régulation de la néoglucogénèse hépatique [Girard 1995].

Plus récemment d'autres études ont complété celles de Randle et ont mesuré par résonance magnétique nucléaire la concentration de ces métabolites (acétyl-CoA, diacylglycérol) dans le muscle exposé à des concentrations élevées d'acides gras [Petersen 2006]. Les scientifiques ont alors pu constater que les concentrations de glucose-6-phosphate et de glucose sont en réalité diminuées dans le muscle exposé à des concentrations élevées d'acides gras (contrairement aux hypothèses émises par Randle précédemment). Une nouvelle hypothèse a donc été formulée pour compléter le cycle, et suggère que l'excès d'acides gras perturbe la séquence de signalisation de l'insuline (Figure 20) ; l'augmentation des acides gras libres dans le muscle conduirait à l'accumulation de certains de leurs métabolites, dont l'acétyl-CoA et le diacylglycérol responsables de l'activation la protéine kinase C, une sérine/thréonine kinase [Griffin 2000]. Cette dernière a pour fonction de phosphoryler le substrat majeur du récepteur de l'insuline (IRS) sur des résidus sérine-thréonine, et d'inhiber ainsi sa capacité de recrutement et d'activation de la phosphatidylinositol 3 - kinase (PI3 kinase) [Roden 1996]. Ainsi, la cascade provoquée par le signal insulinique est ralentie et le transport du glucose amoindri.

Cet effet est associé à une réduction du stockage du glucose en glycogène et à une augmentation de l'accumulation de lipides. Il est possible que cette accumulation de triglycérides au sein du muscle squelettique intervienne directement dans l'étiologie de l'insulinorésistance [McGarry 2002].

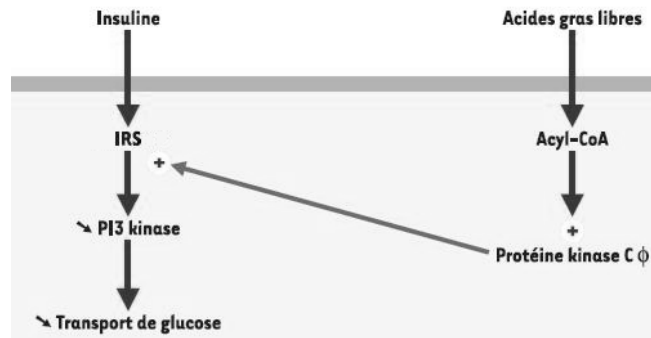


Figure 20 : Hypothèse alternative concernant les mécanismes de résistance à l'insuline induits par les acides gras libres [D'après Schulman 2000].

III-3-3-1-2. Acides gras libres et métabolisme hépatique

Au regard de la localisation anatomique particulière des adipocytes viscéraux, le flux d'acides gras libres inondera préférentiellement le foie ; ainsi les acides gras libres parviendront par voie portale au niveau hépatique. Leur oxydation à ce niveau fournit alors des co-facteurs (ATP, NADH, acétyl-CoA) nécessaires à certaines étapes clés de la néoglucogenèse, conduisant à une production accrue de glucose par le foie (Figure 19) [Boden 2003 ; Girard 1995].

Le mécanisme est semblable à celui se déroulant dans le muscle squelettique, et conduit à une inhibition de la glycolyse ; la résistance à l'insuline entraîne en effet une inactivation (phosphorylation) des enzymes clés (phosphofructo-2 kinase et pyruvate kinase) de la glycolyse, avec pour conséquence une activation de la néoglucogenèse.

Les acides gras captés en excès entravent le fonctionnement de l'insuline ce qui, au niveau de l'hépatocyte, se traduit par son incapacité à limiter l'action du glucagon sur la néoglucogenèse et la glycogénolyse provoquant l'augmentation de la production hépatique de glucose, d'où la présence d'une légère hyperglycémie à jeun dans le syndrome métabolique.

III-3-3-1-3. Acides gras libres et fonction pancréatique

Plus récemment, il a été démontré que les acides gras interviennent dans la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans [Girard 2000].

Les acides gras sont des substrats énergétiques des cellules β des îlots de Langerhans [Malaisse 1985] : leur rôle est de stimuler l'insulinosécrétion en présence de concentrations normales ou élevées de glucose sanguin. Cependant, leur contribution au métabolisme oxydatif des cellules β reste plus important que leurs effets insulinosécréteurs.

Ces acides gras peuvent avoir plusieurs origines : ils peuvent être circulants dans le flux sanguin, contenus dans les lipoprotéines circulantes (les LDL) ou encore dans les triglycérides stockés à l'intérieur la cellule β .

Plusieurs expériences ont montré une concomitance de différents effets des acides gras sur la cellule β : l'exposition à court terme (quelques heures) aux acides gras libres potentialise la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, tandis que l'exposition à long terme (plusieurs jours) inhibe cette sécrétion [Mason 1999].

Plusieurs hypothèses ont été émises pour justifier l'inhibition de l'insulinosécrétion en réponse au glucose par les acides gras :

- les acyl-CoA produits en excès, en raison de l'exposition chronique aux concentrations élevées d'acides gras, vont s'accumuler dans la cellule et stimuler le canal K^+ ATP-dépendant par liaison à la protéine Kir6.2. Celle-ci constitue le pore du canal et son activation empêche sa fermeture, contribuant ainsi à une perte de sensibilité de la cellule β au glucose ;

- une modification de l'expression de certains gènes contrôlant le métabolisme du glucose ou des acides gras pourrait également être en cause. L'exposition *in vitro* de cellules β à des concentrations élevées d'acides gras entraîne une diminution de l'expression du transporteur de glucose GLUT2, de la glucokinase, du facteur de transcription IDX-1 (islet-duodenum-homeobox-1) et de l'acétyl-CoA carboxylase, ainsi qu'une augmentation de l'expression de la carnitine palmitoyltransférase I (CPT-I), enzyme contrôlant l'entrée des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie. Il en résulte alors une diminution du métabolisme du glucose dans les îlots et une augmentation de l'oxydation des acides gras [Prentki 2002] ;

- les acides gras semblent exercer un effet découplant sur la mitochondrie : augmentation de la respiration, diminution du potentiel membranaire et de la synthèse d'ATP, gonflement de la mitochondrie. Ce découplage ne serait que partiellement responsable de l'inhibition de l'insulinosécrétion en réponse au glucose (l'ATP étant nécessaire à la fermeture du canal K^+ dépendant de l'ATP) [Girard 2000].

III-3-3-1-4. Lipotoxicité et évolution vers le diabète de type 2

Ces dernières années, il est apparu que les acides gras libres n'étaient pas seulement des carburants énergétiques de la cellule, mais servaient également de molécules de signalisation. En effet, les acides gras libres contrôlent l'expression d'un certain nombre de gènes et, lorsqu'ils sont chroniquement présents en excès dans la cellule, sont à l'origine d'une lipotoxicité [Unger 1995 ; Unger 2003].

Des expériences réalisées chez le rat ZDF (Zucker diabetic fatty), qui présente de nombreuses analogies avec le diabète de type 2 observé chez l'homme, ont montré que ces rats deviennent obèses en raison d'une mutation (fa) dans le domaine extracellulaire du récepteur de la leptine. À l'état homozygote, ils présentent d'abord une insulino-résistance et une intolérance au glucose entre 3 et 8 semaines, puis deviennent véritablement diabétiques entre 8 et 10 semaines. Les rats hétérozygotes ne présentent ni insulino-résistance, ni intolérance au glucose, et ne deviennent jamais diabétiques. L'apparition du diabète

s'accompagne d'une hypertrophie des îlots de Langerhans et d'une perte de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose [Unger 2003 ; Unger 1997 ; McGarry 1999].

De grandes quantités de triglycérides s'accumulent dans les îlots de Langerhans du pancréas des rats, et cela dès le début de la maladie. Puis, les îlots de Langerhans perdent 50% de leurs cellules β par apoptose (mort cellulaire programmée) [Pick 1998]. Cette surcharge en lipides semble due à une augmentation de la concentration des acides gras libres et des triglycérides circulants, associée à une lipogenèse augmentée [Unger 2003].

À ce niveau, l'expression et l'activité des enzymes de la lipogenèse sont augmentées, tandis que celles des enzymes de l'oxydation des acides gras sont diminuées, ce qui conduit au stockage des acides gras dans le tissu [Prentki 2002]. Cette accumulation de triglycérides dans les îlots de Langerhans s'accompagne de très nombreuses anomalies : diminution de l'expression du transporteur de glucose GLUT2 et de la sécrétion d'insuline, augmentation de la formation de monoxyde d'azote (NO) et stimulation de l'apoptose. Ce phénomène a été appelé « lipotoxicité » (Figure 21) [Unger 2003].

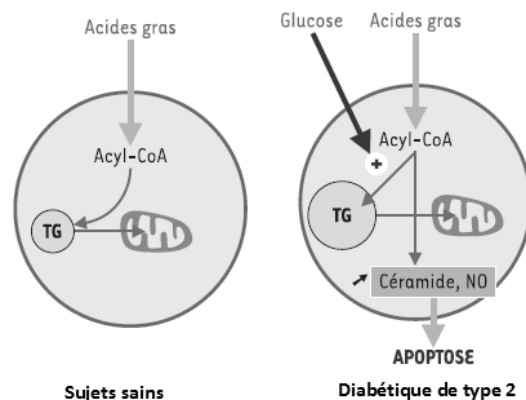


Figure 21 : Effets cytotoxiques des acides gras sur la cellule β du pancréas endocrine.
[D'après Girard 2000]

Le mécanisme conduisant à l'apoptose reste encore incertain, mais la chronologie du phénomène de lipotoxicité semble être la suivante : l'accumulation de triglycérides entraînerait une augmentation de la synthèse de céramide, via la synthèse de palmitoyl-CoA qui, en se condensant à la sérine va former un céramide (un dérivé de sphingosine et un précurseur des sphingolipides). Le céramide augmenterait ensuite l'expression de la forme inductible de la mono-oxygénase synthase (iNOS), ce qui engendrerait une surproduction de NO et déclencherait l'apoptose. Ce mécanisme semble se vérifier par différentes expériences qui montrent que ce scénario peut être reproduit chez les rats ZDF [Girard 2000 ; Unger 2003].

III-3-3-1-5. Rôles des sécrétions du tissu adipeux

Lorsque le tissu adipeux viscéral s'hypertrophie, on assiste à une modification métabolique en son sein. En effet, certaines sécrétions seront perturbées et les conséquences sur la sensibilité à l'insuline pourront être variables.

La leptine, hormone qui régule la prise alimentaire, est très augmentée chez les individus obèses. Physiologiquement, elle possède une action négative sur le stockage des graisses et la prise d'aliments. Elle devrait donc constituer un rempart contre l'obésité, et l'on pourrait penser que c'est une diminution de sa sécrétion qui serait en cause dans cette pathologie, mais il n'en est rien. Au contraire, son taux est très augmenté, ce qui a conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse que l'obésité serait un état de résistance à la leptine [Unger 2010a].

Concernant son implication dans les phénomènes d'insulinorésistance, les données restent empiriques. En effet, dans certaines pathologies comme les lipodystrophies, on observe l'association d'une faible concentration plasmatique en leptine et d'une insulinorésistance. Dans cette situation, l'administration de leptine augmente significativement la sensibilité à l'insuline. D'autres études ont également constaté ce lien chez le rongeur [Mlinar 2007].

La leptine possède une action très liée à celle de l'insuline : cette dernière stimule la sécrétion de leptine tandis que la leptine inhibe la synthèse et la sécrétion d'insuline. Ce phénomène a été observé lors de la stimulation *in vitro* des récepteurs à la leptine présents à la surface des cellules β du pancréas, qui a permis l'inhibition dose-dépendante de la sécrétion basale d'insuline mais également une sécrétion induite par le glucose. De plus, *in vivo* chez l'homme, la sécrétion de leptine augmente lors de la perfusion d'insuline.

Quant à son action sur la sensibilité à l'insuline, on a pu constater que la leptine interagissait avec la voie de l'AMP kinase. L'activation de cette enzyme par la leptine permet l'inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase, qui voit son action de synthèse du malonyl-CoA freinée. Ce composé joue un rôle important dans l'inhibition de l'oxydation des acides gras et l'action de la leptine, conduisant à une baisse de sa concentration cellulaire, favorise l'oxydation des acides gras. Ceci permet la réduction de la concentration cellulaire en lipides, notamment au niveau musculaire, et améliore la sensibilité à l'insuline (Figure 22).

Cependant, la leptine peut aussi s'opposer à l'action de l'insuline en stimulant la néoglucogenèse hépatique et en interférant avec la signalisation de l'insuline. Des expériences ont récemment montré que la leptine est capable de limiter l'apoptose des cellules β du pancréas et de supprimer celle induite par le monoxyde d'azote en diminuant la concentration cellulaire de triglycérides.

Ces effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline sont annulés dans les situations de résistance à la leptine comme l'obésité, menant ainsi à une aggravation de l'apoptose des

cellules β du pancréas, à une compensation insuffisante de la résistance à l'insuline et donc au développement d'un diabète de type 2 [Beneytout 2008].

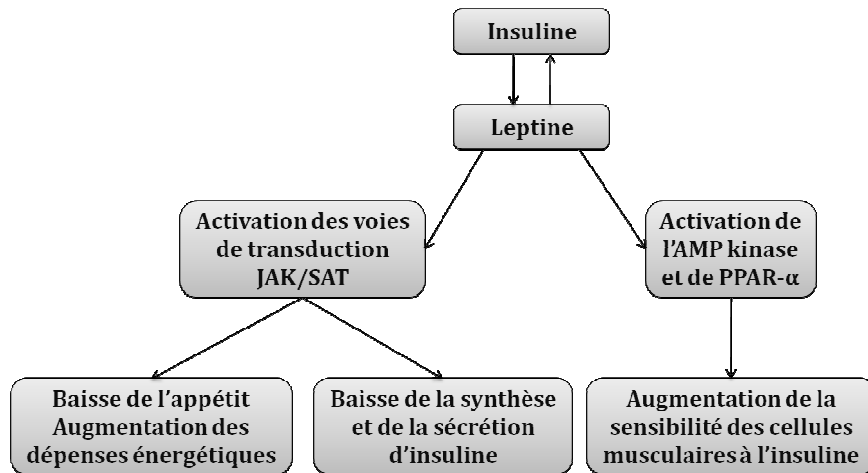


Figure 22 : Effets métaboliques de la leptine par son action au niveau du cerveau et vis-à-vis de l'insuline [D'après Beneytout 2008].

L'adiponectine quant à elle voit ses concentrations circulantes diminuées chez les patients obèses insulino-résistants, diabétiques de type 2 ou présentant une maladie coronaire. De plus, il existe une relation étroite entre l'adiponectinémie et la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une relation inverse entre l'adiponectinémie et le degré d'obésité chez les hommes, car la graisse sera plus particulièrement viscérale. Des études ont en effet pu montrer que le taux d'adiponectine diminue lorsqu'il existe une insulino-résistance, et que dans ces conditions, l'administration de la cytokine améliore les paramètres métaboliques. De même, les taux d'adiponectine augmentent lorsque la sensibilité à l'insuline s'améliore, comme c'est le cas après une perte de poids ou un traitement par des médicaments insulino-sensibilisateurs [Diez 2003 ; Chandran 2003].

Son mode d'action sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline se ferait grâce à l'activation d'une enzyme, l'AMP Activated Protein Kinase (AMPK), dont un des rôles serait de moduler les concentrations cellulaires de malonyl CoA, en inhibant l'acétyl CoA carboxylase (enzyme intervenant dans la dégradation du malonyl CoA) [Yamauchi 2002]. Ceci entraînerait une diminution du malonyl CoA intracellulaire, avec diminution de la lipogenèse, associée à une augmentation de la β -oxydation des acides gras. Elle semble également agir sur la production hépatique de glucose en diminuant l'expression des ARNm de deux enzymes essentielles de la néoglucogénèse, la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase [Kadowaki 2005]. Ainsi, dans le foie et selon ce mécanisme elle améliore la sensibilité à l'insuline, réduit la production hépatique de glucose, diminue l'afflux des acides gras libres et augmente leur oxydation (Figure 23). Dans le muscle, elle stimule l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras [Diez 2003 ; Chandran 2003].

Selon Kim, l'adiponectine pourrait agir également indirectement sur la sensibilité à l'insuline par l'intermédiaire de cytokines telles que l'IL-6 et le TNF- α , connues pour

entraîner une insulino-résistance. En effet, ces cytokines sont capables de diminuer l'expression et la sécrétion de l'adiponectine par les adipocytes [Fasshauer 2003], en plus de leurs actions sur la signalisation de l'insuline. Ainsi, selon lui l'adiponectine pourrait directement ou indirectement, via son interaction avec les cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α), jouer un rôle dans la mise en place du syndrome métabolique [Kim 2006].

Enfin, plusieurs études ont montré que les mécanismes d'action de l'adiponectine en font une molécule qui jouerait également un rôle protecteur contre l'athérosclérose [Diez 2003 ; Chandran 2003].

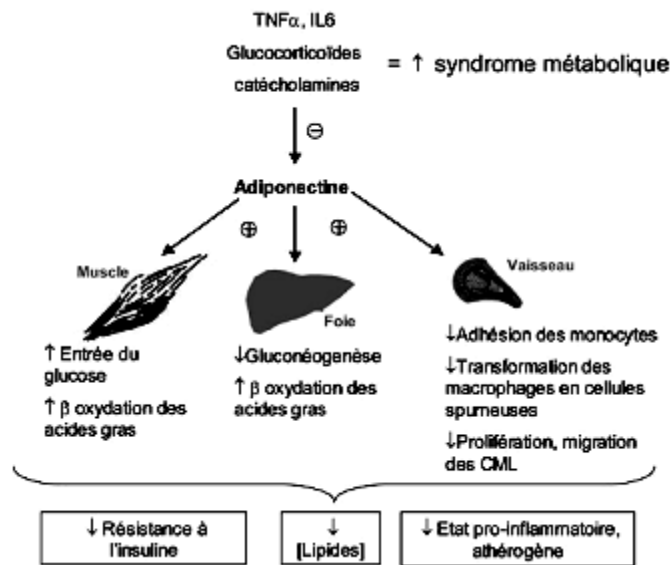


Figure 23 : Rôles de l'adiponectine dans le syndrome métabolique.

CML : cellules musculaires lisses ; l'adiponectine est insulino-stimulante, anti-inflammatoire et anti-athérogène. Elle favorise l'oxydation des acides gras aux niveaux musculaire et hépatique. Elle favorise l'entrée du glucose dans le muscle et limite la néogluconéogenèse hépatique, participant à une meilleure sensibilité à l'insuline. Enfin, elle retarde le développement de l'athérosclérose et semble être un élément clé du syndrome métabolique. Cependant, ses actions bénéfiques contre le développement du syndrome métabolique sont freinées par l'action délétère du TNF- α , de l'IL-6, des catécholamines ou encore des glucocorticoïdes [Kim 2006].

La résistine a d'abord été mise en évidence par les travaux de Stepan qui avait montré que lorsqu'on injectait celle-ci à des rongeurs, ceux-ci devenaient insulino-résistants mais aussi que l'administration d'anticorps anti-résistine améliorait la sensibilité à l'insuline d'animaux obèses et insulino-résistants [Stepan 2001]. Cependant, dans l'espèce humaine, ces données se sont vues controversées et les résultats de plusieurs études sont contradictoires.

Au sein du tissu adipeux humain, certaines équipes ont décrit l'expression du gène ou de la protéine, tandis que d'autres attestent de l'absence, ou de la très faible expression, de l'ARNm dans ce tissu. Il semble de plus que d'autres types cellulaires que l'adipocyte soient la source essentielle de l'hormone dans le tissu adipeux, en particulier les monocytes

circulants et les macrophages [Jackson 2005]. Un autre débat concerne les relations entre les concentrations circulantes de résistine, son expression dans le tissu adipeux et l'existence d'une insulino-résistance, d'un diabète, ou d'une obésité. Ici encore, il n'existe pas de consensus clair. Globalement, bien que certaines études démontrent une augmentation de la résistinémie dans l'obésité et le diabète de type 2, l'essentiel des travaux ne montrent pas de relation entre la concentration sérique de résistine et l'indice de masse corporelle ou l'insulino-résistance.

Le TNF- α est depuis longtemps la cible de recherches visant à définir sa part dans la physiopathologie de l'insulino-résistance [Hotamisligil 1993]. Classiquement impliqué dans les réactions inflammatoires et immunitaires, il pourrait faire le lien entre obésité et insulino-résistance. Dans le tissu adipeux, il est exprimé par les adipocytes et les cellules du stroma vasculaire [Fain 2004]. Son expression est augmentée chez le rongeur obèse, et chez l'homme, cette augmentation a pu être reliée à l'insulino-résistance et à l'obésité [Fernandez-Real 2003 ; Hotamisligil 2003 ; Ruan 2003]. Cependant, les concentrations circulantes de TNF- α retrouvées dans le plasma sont faibles par rapport aux concentrations dans les tissus ; ainsi, certaines études montrent que ces taux sont positivement corrélés à la résistance à l'insuline et l'obésité mais d'autres le contestent [Fernandez-Real 2003]. Pourtant, il semble démontré que l'exposition chronique au TNF- α induit une résistance à l'insuline *in vitro* et *in vivo* [Ruan 2003], et que la neutralisation du TNF- α ou de son récepteur améliore l'insulinosensibilité.

Plusieurs mécanismes potentiels concernant les effets métaboliques du TNF- α ont été décrits. Tout d'abord, le TNF- α pourrait influencer l'expression de certains gènes dans des tissus métaboliquement importants tels que le tissu adipeux et le foie. Dans le tissu adipeux, le TNF- α inhibe des gènes impliqués dans la captation et le stockage des acides gras libres et du glucose, supprime l'expression de gènes de facteurs de transcription impliqués dans l'adipogenèse et la lipogenèse, et modifie les concentrations de plusieurs facteurs adipocytaires, dont l'adiponectine et l'IL-6. Dans le foie, il supprime l'expression de gènes impliqués dans l'oxydation des acides gras, l'absorption et le métabolisme du glucose, et augmente l'expression de gènes impliqués dans la synthèse de novo du cholestérol et des acides gras [Kershaw 2004].

Par ailleurs, le TNF- α freine la signalisation de l'insuline. Ceci semble être un des principaux mécanismes d'action de cette cytokine et il résiderait dans la phosphorylation anormale des résidus sérine d'IRS-1 (insulin receptor substrate-1), empêchant ainsi l'interaction avec le récepteur de l'insuline. La cytokine s'oppose ainsi à l'action anti-lipolytique de l'insuline, et empêche son action favorable à l'entrée du glucose dans la cellule [Beneytout 2008]. Le TNF- α aura également une action indirecte sur la signalisation de l'insuline en augmentant la lipolyse adipocytaire et donc le taux sérique d'acides gras libres, responsables de la résistance à l'insuline dans de nombreux tissus [Ruan 2003]. Il interviendrait également en freinant l'expression d'adiponectine et la différenciation adipocytaire [Beneytout 2008].

L'interleukine-6, comme nous l'avons rappelé précédemment, est une cytokine produite par de nombreuses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes) et de nombreux tissus, dont le tissu adipeux. En situation d'obésité son taux est augmenté, ce qui peut s'expliquer par une synthèse plus importante de la cytokine dans le tissu adipeux viscéral par rapport au sous-cutané [Fried 1998 ; Fain 2004].

Un des effets importants de l'IL-6 est la régulation de la production hépatique de CRP [Maachi 2004]. On sait aujourd'hui que l'élévation de la CRP constitue un marqueur important du risque cardiovasculaire (troubles de la coagulation, anomalies des fonctions endothéliales, augmentation des concentrations plasmatiques de fibrinogène) [Ridker 2003].

Yudkin et son équipe ont ainsi établi une relation entre l'IL-6, l'obésité et la maladie coronarienne en se basant sur le fait que le tissu adipeux viscéral produit environ trois fois plus d'IL-6 que le tissu adipeux sous-cutané [Fried 1998] et qu'il pourrait exister une relation entre l'augmentation spécifique du dépôt adipeux viscéral et le risque de complications cardiovasculaires [Yudkin 2000].

De plus, selon la théorie du drainage portal des sécrétions de tissu adipeux viscéral (cf. supra), la production d'IL-6 par ces adipocytes pourrait avoir un effet direct sur le métabolisme hépatique. En effet, l'IL-6 produit par le tissu adipeux intra-abdominal pourrait contribuer à l'hypertriglycémie retrouvée dans le syndrome métabolique, puisqu'il a été montré que l'IL-6 pouvait stimuler la sécrétion hépatique de triglycérides-VLDL [Nonogaki 1995].

D'autres études suggèrent que l'IL-6 jouerait un rôle dans l'insulinorésistance et ses complications [Bastard 2000 ; 2002]. Elles ont pu démontrer l'existence d'interactions entre les voies de signalisation des cytokines et celles de l'insuline. Dans la majorité des cas on constate une réduction de la signalisation de l'insuline en présence de cytokines, en particulier avec le TNF- α et l'IL-6, qui sont capables de diminuer l'action de l'insuline [Kroder 1996 ; Grimble 2002]. Ainsi, une exposition chronique à des concentrations circulantes élevées de ces cytokines, comme cela peut se voir en cas d'obésité, signe l'aggravation du risque cardiovasculaire (en relation avec l'état inflammatoire) et pourrait également être une cause d'insulinorésistance.

III-3-3-2. Responsabilité du cortisol intracellulaire

L'hypothèse d'une possible relation entre les taux de cortisol et la physiopathologie du syndrome métabolique est apparue au regard des similitudes cliniques et métaboliques qui ont pu être retrouvées entre ce syndrome et l'hypercortisolisme organique (syndrome de Cushing).

Nous connaissons depuis longtemps les effets pathologiques d'un excès de cortisol sur l'organisme, qui constitue un antagoniste puissant de l'action de l'insuline, et dont la présence en excès favorise une prise de poids principalement viscérale ainsi qu'une insulinorésistance.

Le cortisol voit son action régie par l'expression de son récepteur, mais également de celle des deux isoformes d'une enzyme, la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β -HSD). Cette enzyme est responsable de l'interconversion entre cortisone et cortisol, et l'équilibre entre les deux isoformes de l'enzyme permet la stabilité des effets intracellulaires du cortisol. Certains auteurs affirment qu'une perturbation de la conversion du cortisol par l'isoforme 11 β -HSD 1 serait en relation avec la survenue d'un syndrome métabolique. De plus, d'autres ont pu établir une relation positive entre l'expression musculaire du récepteur des glucocorticoïdes chez l'homme et l'indice de masse corporelle, l'insulinorésistance et la pression artérielle. D'autre part, on a pu remarquer que le TNF- α est capable de stimuler l'expression de cet isoforme de la 11 β -HSD ainsi que celle du récepteur musculaire du cortisol, ce qui pourrait être un indice supplémentaire dans la compréhension des mécanismes de l'insulinorésistance [Boulogne 2004].

III-3-4. Déterminants génétiques de l'insulinorésistance

Dans notre organisme, certains facteurs génétiques contrôlent le métabolisme énergétique, et conditionnent notre susceptibilité à développer un excès pondéral en fonction de la situation environnementale, notamment d'un point de vue nutritionnel. Ces déterminants modulent ainsi l'insulinosensibilité [Kahn 1994].

Pour déterminer quels sont ces facteurs génétiques, on peut tout d'abord rechercher des mutations selon la méthode des gènes candidats. Pour cela on étudiera les associations entre la transmission de la maladie et des mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation du métabolisme énergétique et l'insulinosensibilité. Les principales concernées seront le substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), la glycogène-synthase musculaire, la protéine RAS, la fatty acid binding protein type 2 (FABP2), la protéine phosphatase 1, le récepteur β 3 adrénergique ou encore le récepteur Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (PPAR γ).

Une seconde méthode, appelée criblage du génome ou génome scan, consiste en l'étude de cohortes de familles [Kahn 2003]. Aujourd'hui, une seule association a été retrouvée avec le gène de la calpaïne 10 dans la population américano-mexicaine, et les résultats restent encore décevants. En effet, la plupart des régions du génome impliquées dans le diabète de type 2 varient beaucoup en fonction de la population étudiée, et l'on pense qu'il pourrait plutôt être lié à l'association de mutations ou de polymorphismes de gènes mineurs, ainsi que le montrent plusieurs modèles de souris transgéniques.

III-3-5. Conclusion

La figure 24 résume les différents mécanismes principaux en cause dans l'insulinorésistance. Cependant, de nombreuses études sont encore nécessaires à la totale compréhension de ces mécanismes.

Lors d'une conférence sur le thème du syndrome métabolique, Reaven a estimé qu'environ un quart de l'insulinorésistance s'expliquait par l'obésité, un autre quart par

l'inactivité et la sédentarité, mais que les cinquante pourcent restants étaient attribuables à des facteurs génétiques. Néanmoins, il ne faut pas négliger les facteurs environnementaux comme le mauvais équilibre alimentaire, sur lesquels la thérapeutique peut jouer son rôle.

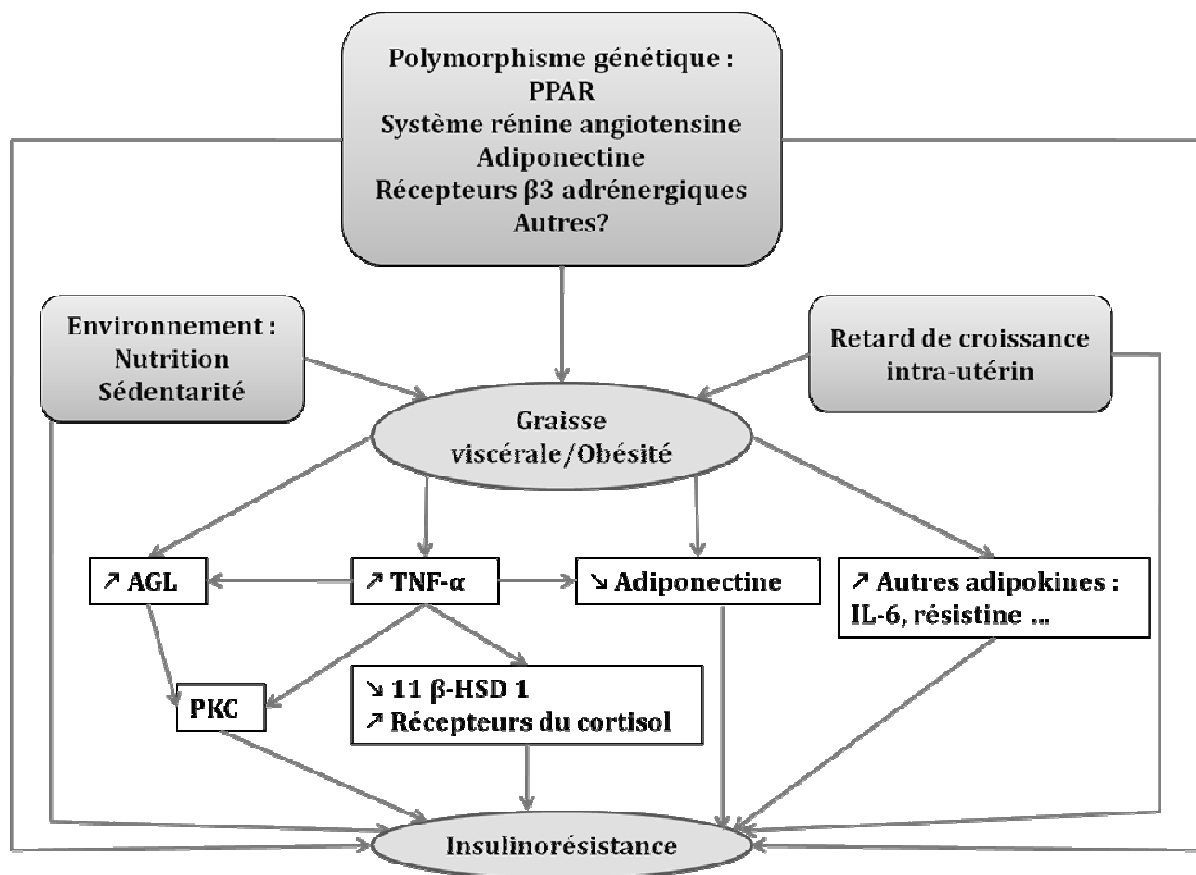


Figure 24 : Physiopathologie de l'insulinorésistance selon Boulogne [D'après Boulogne 2004].

AGL : acides gras libres ; AHH : axe hypothalamo-hypophysaire ; CPT: carnitine palmitoyl transférase ;
 11β HSD-1 : 11β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 ; PKC : protéines kinase C ; Ppar : peroxyosome
 proliferator-activated receptor ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SRA : système rénine-angiotensine ;
 UCP-2 : uncoupling protein de type 2.

III-4. La dyslipidémie du syndrome métabolique

III-4-1. Rappels généraux sur le métabolisme des lipoprotéines

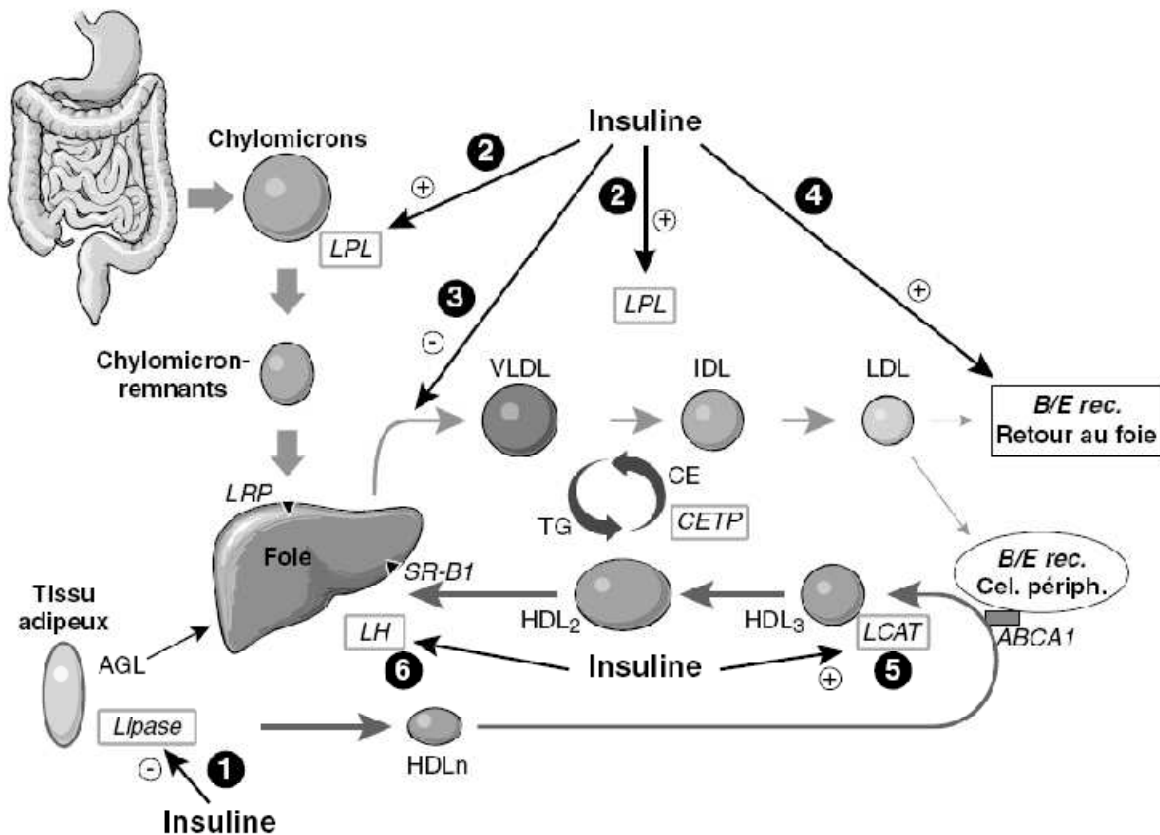


Figure 25 : Métabolisme des lipoprotéines chez l'Homme et sites d'action de l'insuline

[D'après Vergès 2005].

1 : l'insuline inhibe la lipase hormone-sensible. 2 : l'insuline active la LPL. 3 : l'insuline inhibe la production hépatique de VLDL. 4 : l'insuline augmente l'expression des récepteurs LDL (B/E rec.). 5 : l'insuline active la LCAT. 6 : l'insuline module l'activité de la LH. VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; IDL : Intermediate Density Lipoprotein ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein ; HDLn : HDL naissante ; LPL : Lipoprotéine-lipase ; LH : Hepatic Lipase ; CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein ; LCAT : Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase ; AGL : acides gras libres ; LRP : LDL-receptor Related Protein ; B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur) ; ABCA1 : ATP Binding Cassette transporteur A1 ; SR-B1 : Scavenger Receptor Class B type 1 (récepteur des HDL) ; TG : triglycérides ; CE : cholestérol estérifié.

Les lipoprotéines sont des particules sphériques composées de cholestérol et de triglycérides et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines. Elles ont pour fonction le transport des lipides insolubles dans le plasma, et sont définies selon leur densité. On distingue alors les chylomicrons, les VLDL, les IDL, les LDL et les HDL (Figure 25).

III-4-1-1. Les chylomicrons

Les chylomicrons sont les lipoprotéines responsables du transport des triglycérides et du cholestérol d'origine alimentaire. Elles sont composées de triglycérides (85-90%), d'esters de cholestérol, de phospholipides et d'apolipoprotéines (apoB-48, apoA-I et apoA-IV) et sont formées par les entérocytes. C'est à ce niveau que s'opère l'association des composants lipidiques à l'apoB-48 grâce à l'action de la MTP (Microsomal Transfer Protein).

Les chylomicrons sont ensuite sécrétés dans la lymphe, d'où ils rejoignent la circulation sanguine. Dans le plasma, la lipoprotéine-lipase va rapidement hydrolyser les triglycérides des chylomicrons pour former des particules résiduelles appauvries en triglycérides appelées chylomicron-remnants. Ces particules seront ensuite captées par le foie.

III-4-1-2. Lipoprotéines de très faible densité et de densité intermédiaire

Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) sont synthétisées par le foie et sont composées essentiellement de triglycérides (55 à 65%). Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (apoB-100, apoC-III, apoC-II, apoE).

Leur formation au sein de l'hépatocyte se déroule en deux étapes. La première a lieu dans le réticulum endoplasmique granuleux et consiste en une lipidation de l'apoB via la MTP, formant les pré-VLDL puis les VLDL2. Ces nouvelles particules sont acheminées vers l'appareil de Golgi où pourra se produire une éventuelle conversion des VLDL2 en VLDL1, par enrichissement lipidique.

Comme pour les chylomicrons, la lipoprotéine-lipase plasmatique hydrolysera les triglycérides des VLDL, mais de façon plus progressive, et permettra le transfert d'une partie de la surface des VLDL (des phospholipides et les apolipoprotéines C et E) aux HDL (High Density Lipoprotein). Cette cascade métabolique permettra la naissance des IDL (Intermediate Density Lipoprotein), de taille inférieure et moins riches en triglycérides. Ces dernières seront captées par le foie ou l'hydrolyse des triglycérides se poursuivra et il y aura formation de LDL (Low Density Lipoprotein).

III-4-1-3. Lipoprotéines de faible densité

Elles constituent le produit terminal de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. Elles permettent le transport de 65 à 70% du cholestérol. Chaque particule LDL est constituée d'une molécule d'apolipoprotéine B-100 qui joue un rôle essentiel dans la clairance des LDL en permettant la fixation sur les récepteurs B/E spécifiques (70% de ces récepteurs sont localisés sur les hépatocytes et 30% sur les autres cellules de l'organisme).

III-4-1-4. Lipoprotéines de haute densité

Elles sont d'abord synthétisées sous forme de particules discoïdales (HDL naissantes), pauvres en lipides, au niveau de l'hépatocyte. Puis, dans la circulation, les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et

des VLDL. Ces molécules pourront alors capter le cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme grâce à un transporteur spécifique ABCA1 (ATP Binding Cassette Transporter A1) qui permettra le transfert du milieu intracellulaire vers les particules HDL. En se chargeant en cholestérol, les particules vont progressivement augmenter de taille et formeront des HDL3, puis des HDL2 (HDL de grande taille).

Les HDL subiront ensuite plusieurs transformations en leur sein, notamment par l'action de la LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase) qui transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié, qui migrera alors vers le centre de la lipoprotéine. Les HDL2 subiront ensuite un catabolisme intravasculaire par action de la lipase hépatique, et formeront alors des HDL-remnants qui seront ensuite captés par le foie.

III-4-2. Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines

Physiologiquement, l'insuline tient un rôle primordial dans la régulation du métabolisme lipidique. Ses principaux effets sur le métabolisme des lipoprotéines sont représentés sur la figure 25 [Vergès 2005].

Au niveau du tissu adipeux, elle exerce un effet antilipolytique en inhibant la lipase hormonosensible, favorisant ainsi le stockage des triglycérides au sein de l'adipocyte et réduisant la libération d'acides gras libres dans la circulation.

Au niveau hépatique, elle exerce un effet inhibiteur sur la production hépatique de VLDL qui été mis en évidence *in vivo*. En effet, chez le sujet sain, on a pu observer une inhibition de la production de VLDL-triglycérides (-67%) et d'apoB des VLDL (-52%) par l'action de l'insuline [Galland 2006]. Cette action semble s'exercer en diminuant le taux des acides gras libres dans la circulation (ce qui limite les substrats nécessaires à la formation des VLDL), mais également par un effet inhibiteur direct au sein de l'hépatocyte [Malmström 1998].

En outre, l'insuline favorise le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, chylomicron-remnants, VLDL et IDL) en augmentant l'expression et l'activité de la lipoprotéine-lipase [Taskinen 1992]. Elle aide également le catabolisme des LDL, en augmentant l'expression des LDL récepteurs [Chait 1979]. De même, l'insuline intervient dans le métabolisme des HDL en activant la LCAT et participe ainsi à la conversion des HDL3 en HDL2. Par ailleurs, l'insuline régule l'activité de la lipase hépatique responsable du catabolisme des HDL.

III-4-3. Les anomalies lipidiques retrouvées dans le syndrome métabolique

Les dyslipidémies retrouvées dans le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont comparables (Tableau 17) et répondent des mêmes mécanismes physiopathologiques. Elles sont de deux ordres : quantitatifs et qualitatifs [Vergès 2005], et leur fréquence est très importante [Laasko 1997].

Tableau 17 : Phénotype lipidique du syndrome métabolique [D'après Hermans 2005].

Lipoprotéines	Taux plasmatique	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	Production augmentée	↗ VLDL1 (grande taille)
LDL	Normal		LDL petites et denses, riches en TG, ↗ oxydation
HDL	↘	Catabolisme augmenté	Riches en TG

VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein.

Les anomalies quantitatives les plus importantes constituent l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL-cholestérol, tandis que les principales anomalies qualitatives sont essentiellement la présence de VLDL de grandes tailles, un enrichissement des LDL et HDL en triglycérides, une oxydation des LDL et, en situation de diabète, une glycation des apolipoprotéines. L'ensemble de ces anomalies constitue un état athérogène qui majore le risque d'évènements cardiovasculaires (Figure 26).

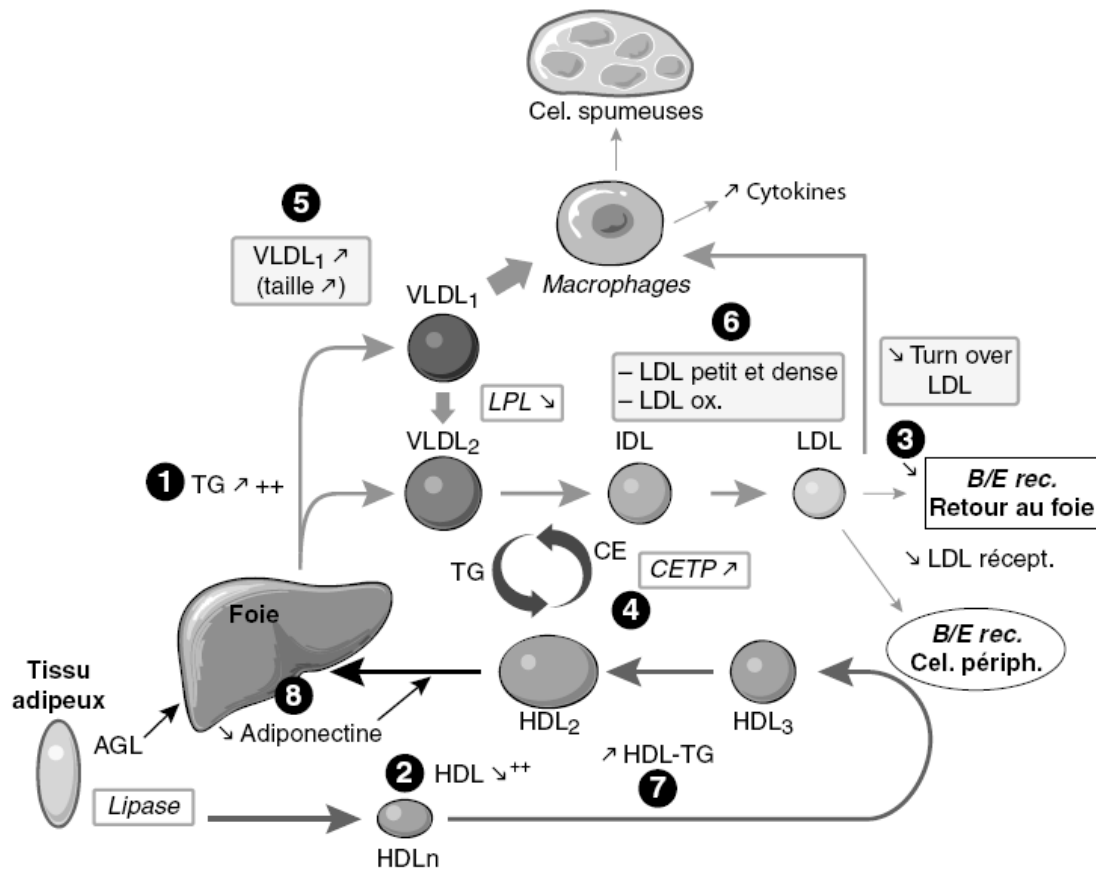


Figure 26 : Principales anomalies du métabolisme des lipoprotéines du syndrome métabolique et du diabète de type 2 [D'après Vergès 2005].

VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; IDL : Intermediate Density Lipoprotein, LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein ; HDLn : HDL naissante ; LPL : lipoprotéine-lipase ; CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein ; AGL : acides gras libres ; B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur) ; TG : triglycérides, CE : cholestérol estérifié. 1 : L'augmentation du flux d'acides gras libres (AGL) stimule la synthèse des triglycérides (TG) et d'ApoB dans le foie, et ainsi, l'assemblage et la sécrétion de VLDL, provoquant une hypertriglycéridémie ; 2 : les HDL sont hydrolysées par la lipase hépatique, entraînant une diminution de la concentration en HDL de grande taille (HDL₂) ; 3 : Ralentissement du turnover des LDL (diminution de l'expression des récepteurs LDL) favorisé par l'insulinorésistance qui provoque une baisse de la clairance des VLDL et entraîne une augmentation du taux de VLDL et de leur taille ; 4 : échange accru de triglycérides et de CE entre les lipoprotéines riches en triglycérides d'une part et les LDL et les HDL d'autre part ; 5 : prépondérance de VLDL₁ (de grande taille, riches en triglycérides) captées préférentiellement par les macrophages ; 6 : les LDL sont hydrolysées par la lipase hépatique (HL), aboutissant à la formation de petites LDL denses (sdLDL), riches en triglycérides, et de LDL oxydées, avec captation préférentielle par les macrophages ; 7 : enrichissement des HDL en triglycérides ; 8 : diminution des taux plasmatiques d'adiponectine favorisant l'augmentation du catabolisme des HDL.

III-4-3-1. Lipoprotéines riches en triglycérides

L'hypertriglycéridémie observée au décours du syndrome métabolique et du diabète de type 2 est principalement attribuable à une augmentation des VLDL, et pour une part inférieure des IDL [Vergès 2005]. En effet, il semble que 70% de l'augmentation des triglycérides soient liés à une augmentation du nombre de lipoprotéines riches en triglycérides [Steiner 1998]. De plus, on a pu observer une augmentation de la taille des VLDL associée à une prépondérance des sous fractions VLDL1, riches en triglycérides [Vergès 2005].

Un des mécanismes vraisemblablement en cause dans cette hypertriglycéridémie est un accroissement de la production hépatique des VLDL, principalement des VLDL1 [Taskinen 2003 ; Kissebah 1982]. Cette production accrue semble liée à plusieurs facteurs tels qu'une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres), une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et une probable augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte [Taskinen 2003 ; Malmström 1997].

Aujourd'hui, l'effet inhibiteur direct de l'insuline sur la production des VLDL est bien connu et on a pu montrer que l'insuline diminuait le taux de traduction de l'ARN messager de l'apo-B. De plus, en activant la phospho-inositide3-kinase, l'insuline inhibe la sécrétion de l'apo-B ainsi que la conversion intra-hépatocytaire des pré-VLDL en VLDL. En effet, l'insuline stimule la transformation de PIP2 (Phospho-inositol biphosphate) en PIP3 (Phosphoinositol triphosphate) par activation de la phosphoinositide3-kinase (PI3-kinase). La diminution de PIP2 engendrée ainsi provoque une diminution d'activité d'ARF-1 et de la phospholipase D, directement responsables de la transformation des pré-VLDL en VLDL [Olofsson 2000].

D'autre part, l'insuline diminue le taux intra-hépatocytaire de la microsomal triglycéride transfer protein (MTP) qui contribue à l'assemblage des VLDL [Wetterau 1997] et on observera une augmentation de la MTP chez les hamsters insulino-résistants [Taghibiglou 2000]. Ceci montre que l'augmentation de la production des VLDL, au cours du syndrome métabolique ou du diabète de type 2, pourrait, en partie, s'expliquer par une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique des VLDL. De plus, une résistance à cet effet de l'insuline a déjà été observée chez le patient obèse non diabétique et il semblerait que ce mécanisme puisse intervenir très précocement [Lewis 1993]. Par ailleurs, il semble que chez les diabétiques de type 2, une augmentation de la lipogenèse de novo se produise à l'intérieur de l'hépatocyte [Taskinen 2003]. Il se pourrait que ce processus soit dû à une augmentation de l'expression de la SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c) qui active les enzymes de la lipogenèse [Shimomura 2000].

L'augmentation de la production hépatique de VLDL observée au cours du diabète de type 2 est associée à une diminution du catabolisme des VLDL. Ceci traduit une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase, qui a été mise en évidence dans le diabète de type 2 [Taskinen 1982].

La réduction d'activité de la lipoprotéine lipase semble être la principale cause de la réduction de la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides au cours du diabète de type 2. Cependant, la modification de composition des différentes lipoprotéines, observée au cours du diabète, pourrait être également en cause dans le ralentissement du catabolisme, comme le suggèrent certains travaux chez l'animal [Vergès 2005].

En plus de l'hypertriglycéridémie à jeun couramment observée dans le diabète de type 2, s'ajoute une hypertriglycéridémie postprandiale marquée, relative à un retard d'épuration des chylomicrons et à une freination insuffisante de la production des VLDL (et plus particulièrement des VLDL1) en période postprandiale [Vakkilainen 2002].

Pour finir, la glycation des apolipoprotéines pourrait aussi intervenir dans les modifications du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et favoriser l'hyperglycémie chronique [Vergès 2005].

III-4-3-2. LDL

Dans le cadre d'un diabète de type 2 ou dans le syndrome métabolique, le taux plasmatique de LDL-cholestérol est le plus souvent normal mais on pourra cependant observer des modifications importantes de son métabolisme. En effet, Duvillard et son équipe ont montré que chez les patients diabétiques de type 2 ayant un taux de LDL-cholestérol identique à celui d'une population normale, on observait une diminution de 28% du catabolisme des LDL compensée par une réduction de leur production [Duvillard 2000a]. Le taux plasmatique des LDL des patients diabétiques reste donc normal, mais leur catabolisme est en réalité ralenti et leur temps de résidence plasmatique est de ce fait augmenté, ce qui rend ces lipoprotéines plus athérogènes. Ceci pourrait, en partie, être lié à une réduction du nombre des récepteurs LDL, comme cela a été montré *in vivo* [Duvillard 2003]. La baisse du nombre des récepteurs LDL semble être secondaire à la carence en insuline, celle-ci étant un facteur induisant l'expression des récepteurs LDL [Chait 1979]. De plus, le traitement par insuline des diabétiques de type 2 permet de retrouver un nombre de récepteurs LDL normal [Duvillard 2003]. Cependant, il n'est pas démontré que les modifications qualitatives des LDL (telle la glycation de l'apo-B) n'affectent pas leur affinité pour leur récepteur.

D'autre part, les particules LDL des patients diabétiques de type 2 ou ayant un syndrome métabolique présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Ainsi, on retrouve une prédominance de particules LDL de petite taille, enrichies en triglycérides (LDL de classe B), dont le taux semble relié à l'hypertriglycéridémie et notamment à l'augmentation des VLDL1 [Taskinen 1992]. Il semble très probable que l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (comme les VLDL1), observée dans le cadre d'un diabète de type 2, stimule l'activité de la CETP accélérant ainsi le transfert des triglycérides des lipoprotéines riches en triglycérides vers les LDL, et donnant ainsi naissance à ces LDL petites et denses enrichies en triglycérides. Il est aujourd'hui bien connu que les LDL de petite taille sont particulièrement athérogènes et augmentent le risque de survenue d'accidents coronaires [Vergès 2009].

Une autre modification qualitative importante observée chez le patient diabétique de type 2 est l'augmentation des LDL oxydées. Ces dernières sont d'autant plus athérogènes puisqu'elles favorisent le chimiotactisme vis-à-vis des monocytes, la production par l'endothélium de molécules d'adhésion telles ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule I), la sécrétion par les macrophages de cytokines (TNF- α , IL-1 ...), qui alimentent la réaction inflammatoire favorable au développement de l'athérosclérose. De plus, ces LDL oxydées sont captées préférentiellement par les macrophages, et donnent ainsi naissance aux cellules spumeuses [Vergès 2009].

Il me semble important de noter ici que le taux de LDL-cholestérol plasmatique n'est pas un bon reflet du risque cardiovasculaire. En effet, en cas de résistance à l'insuline, la conversion des VLDL en IDL et LDL est limitée. Ainsi, même si le taux plasmatique de VLDL augmente, ce n'est la plupart du temps pas le cas pour celui du LDL-cholestérol. De plus, les particules LDL sont d'avantage transformées en sdLDL qui s'infiltrent dans la paroi artérielle et disparaissent alors de la circulation. C'est pourquoi des taux normaux de LDL-cholestérol peuvent être observés chez des individus présentant un syndrome métabolique bien que le risque cardiovasculaire soit démontré dans cette situation. C'est la raison pour laquelle le taux de LDL-cholestérol n'est pas retenu dans les définitions du syndrome métabolique.

III-4-3-3. HDL

Le taux plasmatique d'HDL-cholestérol est diminué chez les patients touchés par le diabète de type 2 ou le syndrome métabolique. Cette baisse touche particulièrement la sous fraction HDL2 qui semble étroitement corrélée à l'hypertriglycéridémie d'une part, et à l'obésité d'autre part [Laakso 1997]. De plus, une augmentation de l'activité de la lipase hépatique [Laakso 1997] induit un accroissement du catabolisme du HDL-cholestérol et donc une baisse de son taux plasmatique [Duvillard 2000b].

Par ailleurs, l'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, observée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2, favorise le transfert des triglycérides vers les HDL grâce à la CETP. Cet enrichissement en triglycérides augmente alors le catabolisme des HDL car ils deviennent ainsi d'excellents substrats pour la lipase hépatique. Un autre mécanisme pourrait également être impliqué dans l'accélération du catabolisme des HDL : la baisse du taux plasmatique d'adiponectine pourrait aussi intervenir directement à ce niveau. Vergès et son équipe ont pu montrer une très forte corrélation négative entre le catabolisme de l'apoA-I des HDL et le taux plasmatique d'adiponectine, indépendamment de l'obésité abdominale, de la sensibilité à l'insuline, de l'âge, du sexe et des lipides plasmatiques [Vergès 2006]. D'après les résultats de l'étude, la baisse du HDL-cholestérol pourrait s'expliquer par la réduction du taux plasmatique d'adiponectine (pour 43%) et par l'enrichissement des HDL en triglycérides (pour 19%).

D'autre part, certaines modifications qualitatives des particules HDL comme leur enrichissement en triglycérides et la glycation de l'apoA-I sont susceptibles de réduire

l'efficacité de la voie de retour du cholestérol et donc de favoriser la baisse de leur taux plasmatique [Berthezene 1996].

III-4-3-4. Protéines de transfert

Dans le diabète de type 2, différentes études ont pu montrer soit une augmentation, soit une diminution de l'activité CETP [Riemens 1998 ; Bagade 1993]. Il semblerait que ces divergences soient liées aux différentes méthodes de dosage utilisées.

Néanmoins, l'enrichissement en triglycérides des HDL et des LDL *in vivo* atteste d'un transfert lipidique important entre les différentes lipoprotéines, probablement via la CETP. Le facteur essentiel en cause dans l'augmentation de ce transfert des triglycérides entre les lipoprotéines est l'accroissement du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (principalement les VLDL) qui stimule directement l'activité de la CETP.

Concernant la PhosphoLipid Transfer Protein (PLTP) dans le diabète, les données sont encore rares, mais une élévation de son activité et de sa masse a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 [Desrumaux 1999]. Les conséquences de cette augmentation restent encore inconnues.

III-4-4. Principaux facteurs physiopathologiques de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2

Ainsi que nous l'avons vu plus haut, la résistance et la carence relative en insuline jouent un rôle essentiel dans les anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Cependant, en plus des désordres insuliniques, le tissu adipeux pourrait lui aussi être un facteur important de la dyslipidémie dans ces pathologies.

III-4-4-1. Dyslipidémie et tissu adipeux viscéral

On connaît aujourd'hui le rôle métabolique du tissu adipeux qui, comme nous l'avons décrit plus haut, produit de nombreuses adipokines, dont les niveaux plasmatiques sont altérés au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Ainsi, plusieurs adipokines, comme l'adiponectine ou le TNF- α , influencent le métabolisme lipidique et pourraient, de cette façon, jouer un rôle dans les anomalies lipidiques [Faraj 2004].

Comme nous l'avons vu, le taux plasmatique d'adiponectine est relié positivement avec le HDL-cholestérol et négativement avec les triglycérides, quel que soit le statut d'insulinorésistance [Schulze 2004 ; Tschritter 2003]. De ce fait, l'adiponectine pourrait avoir une influence directe sur le métabolisme des lipides, notamment selon des études cinétiques récentes qui ont mis en évidence une corrélation positive entre le taux plasmatique d'adiponectine et le catabolisme de l'apoB des VLDL [Ng 2005], et une corrélation négative entre l'adiponectinémie et le catabolisme de l'apoA-I des HDL [Vergès 2006]. Cependant, les mécanismes d'action de l'adiponectine sur le métabolisme lipidique ne sont pas encore connus.

Concernant le TNF- α , sa production par le tissu adipeux est augmentée lors du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Cette cytokine favorise la lipolyse et diminue la synthèse de lipoprotéine lipase et d'acetylCoA synthetase [Faraj 2004 ; Tschritter 2003]. Toutefois, l'implication du TNF- α dans la physiopathologie des anomalies lipidiques du syndrome métabolique et du diabète de type 2 n'est démontrée dans aucune étude [Shetty 2004].

Mise à part la fonction sécrétrice du tissu adipeux, la principale conséquence de l'accroissement de la masse grasse viscérale est l'augmentation du flux d'acides gras libres qui tient également une part importante dans les perturbations du profil lipidique. Ainsi que nous l'avons dit, ces acides gras libres sont la principale source de substrats nécessaires à la biosynthèse des triglycérides et leur augmentation dans la circulation stimule alors la production de VLDL et de lipoprotéines petites et denses très athérogènes. Cependant, les responsabilités respectives de l'adiposité viscérale et de l'insulinorésistance dans la pathogénie de la dyslipidémie du syndrome métabolique restent indissociables.

III-4-4-2. Dyslipidémie et insulinorésistance

Comme nous l'avons rappelé dans la partie concernant la physiologie du métabolisme lipidique chez l'homme, l'insuline agit à de nombreux niveaux dans la synthèse et le catabolisme des lipoprotéines. C'est pourquoi toute anomalie de la sensibilité à l'insuline aura un retentissement sur ce métabolisme et perturbera toutes les étapes de celui-ci.

Ainsi, en cas d'insulinorésistance, la LPL n'est plus suffisamment stimulée par l'insuline, ce qui occasionne une accumulation des lipoprotéines riches en triglycérides dans la circulation [Chen 1999]. En conséquence, la concentration plasmatique en VLDL augmente, mais aussi leur taille puisqu'elles accumulent des triglycérides [Lewis 1993]. Comme nous l'avons détaillé plus haut, cette augmentation des VLDL aura de nombreuses conséquences sur le métabolisme des autres lipoprotéines, notamment sur l'enrichissement en triglycérides des HDL.

D'autre part, l'insuline agit sur le taux intra-hépatocytaires de la microsomal triglycéride transfer protein (MTP) qui contribue à l'assemblage des VLDL [Wetterau 1997]. Ainsi, en cas d'insulinorésistance on observera une augmentation de la MTP et une élévation du taux de VLDL [Taghibiglou 2000]. Ceci traduit donc une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique des VLDL qui pourrait intervenir très précocement dans la pathologie [Lewis 1993].

Rappelons également que chez les patients diabétiques ou chez ceux présentant un syndrome métabolique, le taux plasmatique des LDL reste normal, bien que leur catabolisme soit en réalité ralenti. De ce fait, leur temps de résidence plasmatique est augmenté, ce qui les rend d'autant plus athérogènes. Ceci pourrait être dû à la baisse du nombre des récepteurs LDL qui semble être secondaire à la carence en insuline, celle-ci induisant l'expression des récepteurs LDL [Chait 1979]. De plus, on a montré que le traitement par insuline des diabétiques de type 2 permet de retrouver un nombre de récepteurs LDL normal

[Duvillard 2003]. Cependant, il n'est pas prouvé que les modifications qualitatives des LDL (comme la glycation de l'apo-B) n'affectent pas leur affinité pour leur récepteur.

D'autre part, l'hyperglycémie résultant de l'insulinorésistance est un facteur important dans la physiopathologie des anomalies lipidiques du diabète de type 2 et du syndrome métabolique, car elle favorise la glycation des apolipoprotéines et l'oxydation des lipoprotéines, perturbant ainsi les cascades métaboliques.

III-4-5. Conclusion

La dyslipidémie observée dans le syndrome métabolique joue un rôle important dans l'augmentation du risque cardiovasculaire définissant cette pathologie. En effet, le risque d'événements cardiovasculaires est non seulement associé à des anomalies quantitatives (hypertriglycéridémie, baisse du HDL-cholestérol plasmatique) des lipoprotéines, mais aussi qualitatives (VLDL de grande taille, enrichies en triglycérides, LDL petites et denses riches en triglycérides, augmentation de l'oxydation des LDL, enrichissement des HDL en triglycérides, glycation des apolipoprotéines).

Bien que l'augmentation du flux d'acides gras libres circulants, liée à l'accumulation de graisse viscérale, soit un des facteurs primordiaux dans l'apparition de la dyslipidémie du syndrome métabolique, l'insulinorésistance reste indéniablement un mécanisme majeur en cause dans cette pathologie.

III-5. L'hypertension artérielle dans le syndrome métabolique

Dans 95% des cas d'hypertension artérielle, l'étiologie et les causes physiopathologiques d'installation de la maladie sont inconnues ; on qualifie alors l'hypertension artérielle d'« essentielle ». Concernant les 5% restants, la cause est connue car elle est la conséquence d'une pathologie préexistante chez le patient et on parle alors d'hypertension artérielle « secondaire ». Dans tous les cas, cette hypertension fera le lit de nombreuses complications cardiovasculaires et rénales [Kearney 2005].

De nombreux facteurs sont impliqués dans la régulation de la pression artérielle. Ils pourront être d'ordre neuronaux, endocriniens ou paracrines, mais le rein sera l'organe essentiel de cet équilibre (Figure 27). En effet, il contrôle la tension artérielle notamment via une régulation des fluides et de la balance des électrolytes. D'autres paramètres tels que le volume sanguin, le débit cardiaque, la résistance vasculaire ou encore la compliance (adaptation du volume sous l'influence d'une variation de pression) joueront un rôle important dans cet équilibre tensionnel.

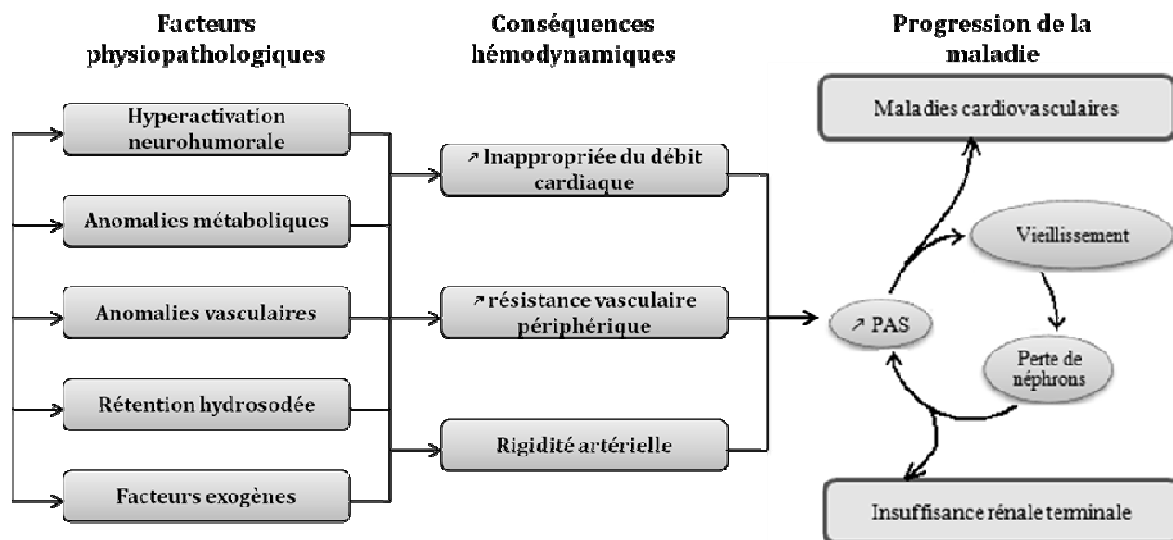


Figure 27 : Physiopathologie de l'hypertension artérielle [D'après Baudin 2009].

Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent influencer l'efficacité du rein dans le maintien de la pression artérielle, tels que les taux d'hormones circulantes, le bon fonctionnement du système nerveux sympathique, certains facteurs autocrines et paracrines intra-rénaux ainsi que la filtration glomérulaire. Les formes les plus fréquentes d'hypertension artérielle apparaissent vers cinquante ans et sont définies par une vasoconstriction systémique et rénale. Cette hypertension s'aggrave avec le vieillissement et les vaisseaux sanguins subiront des changements structuraux nécessaires à l'adaptation à cette vasoconstriction, mais souvent responsables de complications telles que le stress oxydant [Touyz 2004].

La physiopathologie de l'hypertension artérielle dans le syndrome métabolique reste assez mal connue et sera dans la plupart des cas qualifiée d'essentielle. Cependant, comme nous l'avons décrit plus haut, le cortisol pourrait jouer un rôle dans le développement du syndrome métabolique et l'on connaît déjà bien son action sur la pression artérielle que l'on peut retrouver par exemple dans le syndrome de Cushing. Il pourrait donc y avoir un lien entre l'hypertension artérielle observée dans le syndrome métabolique et les troubles résultants d'un excès de graisse viscérale.

D'un autre côté, la relation entre la résistance à l'insuline et l'hypertension a été souvent étudiée et semble se rapporter à plusieurs mécanismes différents [Ferrannini 1987 ; Bonora 2008]. En effet, il faut rappeler que l'insuline possède une action vasodilatatrice que l'on observe lorsqu'elle est administrée en intraveineuse chez des sujets de poids normal [Steinberg 1994], mais elle entraîne également des effets secondaires sur la réabsorption de sodium dans le rein [DeFronzo 1975]. Cependant, dans le cadre de l'insulinorésistance, l'effet vasodilatateur de l'insuline peut être perdu, mais l'effet sur la réabsorption rénale du sodium reste quant à lui effectif [Tooke 2000]. L'insuline pourrait également augmenter l'activité du système nerveux sympathique, et donc favoriser l'action vasoconstrictrice de ce dernier [Anderson 1991], même en cas de résistance à l'insuline [Egan 2003].

Les acides gras peuvent également entraîner par eux-mêmes une vasoconstriction relative [Tripathy 2003] par activation du système nerveux sympathique ainsi que cela a été démontré chez le rongeur par la perfusion d'acides gras dans la veine porte [Grekin 1995].

De plus, parce que le tissu adipeux est une source d'angiotensinogène, il n'est pas surprenant de constater la présence d'un hyperaldostéronisme associé à l'hypertension artérielle dans le syndrome métabolique [Cornier 2008]. Des données récentes suggèrent d'autre part que des élévations de la résistine et de la leptine produites par les adipocytes peuvent contribuer à la pathogenèse de la l'hypertension chez les patients insulino-résistants [Takata 2008 ; Bernal-Mizrachi 2002].

Par ailleurs, le stress, notamment professionnel, semble également être un facteur influençant l'augmentation de la pression artérielle [Chandola 2006]. Il active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système sympathique provoquant ainsi une élévation du taux de cortisol et de la pression artérielle ainsi qu'une libération plus importante d'acides gras libres par les adipocytes (via les récepteurs aux catécholamines) [Rosmond 2005].

III-6. Inflammation et syndrome métabolique

L'inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité est considérée par certains comme un lien entre les différents éléments du syndrome métabolique. En effet, comme nous l'avons expliqué dans un paragraphe précédent, l'obésité se traduit par une production anormale d'adipokines et par l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires. Il s'installe ainsi un état inflammatoire chronique et l'on observe alors une production de marqueurs plasmatiques de l'inflammation [Hotamisligil 1993 ; Fried 1998 ; Bastard 2002], tels que la CRP, le TNF- α , l'IL-6 et plusieurs autres marqueurs [Albert 2003 ; Engstrom 2003]. Au contraire, une réduction pondérale permet une normalisation de ces marqueurs de l'inflammation [Van Dielen 2004 ; Cottam 2004]. Cette relation entre inflammation et obésité est retrouvée dans plusieurs modèles animaux et l'on a montré que l'insulino-résistance, le diabète de type 2 et certaines pathologies cardiovasculaires lui sont fréquemment associés.

Certaines cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 voient leur taux augmenter dans le tissu adipeux des individus obèses, et l'on sait aujourd'hui que cette dernière stimule la production hépatique de CRP [Castell 1988]. D'autre part, un taux augmenté de CRP chez un individu obèse majore d'au moins deux fois le risque de survenue de diabète de type 2 dans les trois ou quatre ans à venir [Barzilay 2001]. De plus, le TNF- α est surexprimé dans le tissu adipeux et l'on sait que l'administration de TNF- α recombinant chez l'animal altère la sensibilité à l'insuline tandis que les souris déficientes en TNF- α ou en récepteurs du TNF- α présentent une sensibilité accrue à cette hormone par rapport aux animaux témoins [Hotamisligil 1993 ; Uysal 1997].

En outre, d'autres molécules intervenant dans le contrôle du métabolisme énergétique et produites spécifiquement par l'adipocyte peuvent influencer la réponse immunitaire. Par

exemple la leptine, qui joue un rôle dans la prise alimentaire et la dépense énergétique, régule également des réponses immunitaires. Ainsi, une déficience ou une résistance à la leptine provoque une altération de l'immunité, et cela pourrait être la raison de la baisse d'immunité retrouvée en cas de jeûne qui est associée à une réduction du taux de leptine [Fernandes 1978 ; Farooqi 2002].

Cette relation entre la leptinémie et un état sub-inflammatoire chronique dans le cadre d'une obésité suggère d'autres effets biologiques périphériques potentiels de l'hormone pouvant être liés à sa nature proche de celle des cytokines [Ahima 2000]. Cet argument tient au fait que le récepteur de la leptine fait partie de la classe I de la famille des récepteurs des cytokines. Néanmoins, les mécanismes reliant le taux de leptine à l'inflammation restent mal identifiés, hormis son rôle dans la production du TNF- α et l'activation de macrophages [Loffreda 1998].

D'autre part, l'adiponectine pourrait intervenir dans les processus inflammatoires liés à l'obésité. Son action sur la sensibilité à l'insuline est déjà bien connue, mais elle exerce également un effet protecteur vasculaire. De plus, l'adiponectine pourrait agir sur l'inflammation en diminuant la réponse induite par le TNF- α : en effet, une étude réalisée *in vitro* a montré qu'un traitement par l'adiponectine réduisait l'activité macrophagique et diminuait la production de TNF- α par ces cellules [Ouchi 2000]. Les propriétés anti-inflammatoires de l'hormone résulteraient donc en grande partie de ses effets anti-TNF- α , et cela pourrait expliquer son rôle protecteur dans l'athérosclérose. Rappelons cependant que le TNF- α et l'IL-6 diminuent l'expression de l'adiponectine dans les adipocytes humains [Bruun 2003].

Concernant les voies intracellulaires de l'inflammation pouvant être impliquées dans l'insulinorésistance et le diabète de type 2, de nombreuses études restent à réaliser. Cette idée que l'inflammation pouvait être impliquée dans la physiopathologie du diabète de type 2 a été proposée il y a plus d'un siècle, et dès lors, l'enjeu essentiel fut d'identifier les mécanismes moléculaires reliant le processus inflammatoire à la survenue d'une insulinorésistance et d'un diabète de type 2. Un des mécanismes les plus largement évoqué est que certaines cytokines inflammatoires modifient la signalisation insulinique via une phosphorylation des résidus sérine/thréonine des IRS, provoquant alors leur inactivation. Cette interaction fait ainsi le lien entre inflammation et insulinorésistance.

Par ailleurs, l'hypothèse concernant l'implication de certaines voies de l'inflammation dans l'insulinorésistance est très fortement renforcée par l'effet protecteur de certains composés anti-inflammatoires observé dans le cadre de l'obésité. En effet, l'acide acétylsalicylique est capable d'inhiber plusieurs voies inflammatoires impliquées dans l'insulinorésistance induite par le TNF- α . En outre, l'aspirine possède des propriétés antioxydantes qui réduisent l'activation de NF-KB et AP-1 en réponse au stress oxydant [Gao 2003]. Ces deux facteurs transcriptionnels majeurs de l'inflammation sont activés, dans le cadre de l'obésité, en réponse à un stress oxydatif, aux adipokines, mais également aux acides gras libres présents en excès. De plus, l'acide acétylsalicylique est capable de diminuer l'insulinorésistance sévère observée chez le rongeur génétiquement obèse [Yuan 2001]. Chez

l'homme, de fortes doses d'aspirine améliorent la sensibilité à l'insuline des diabétiques de type 2 [Shi 1999]. Néanmoins, les mécanismes mettant en jeu l'aspirine dans le métabolisme des glucides et la sensibilité à l'insuline restent à affiner [Hundal 2002].

D'autres molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires démontrées, telles que les statines ou les thiazolidinediones, présentent également des effets antidiabétiques. On connaît bien aujourd'hui l'action insulino-sensibilisante des thiazolidinediones qui pourrait être en rapport avec leur capacité à réduire la production de TNF- α au sein de l'adipocyte ou à diminuer les effets de la cytokine dans différents tissus [Moller 2003], et d'autre part à induire l'expression de l'adiponectine (Figure 28).

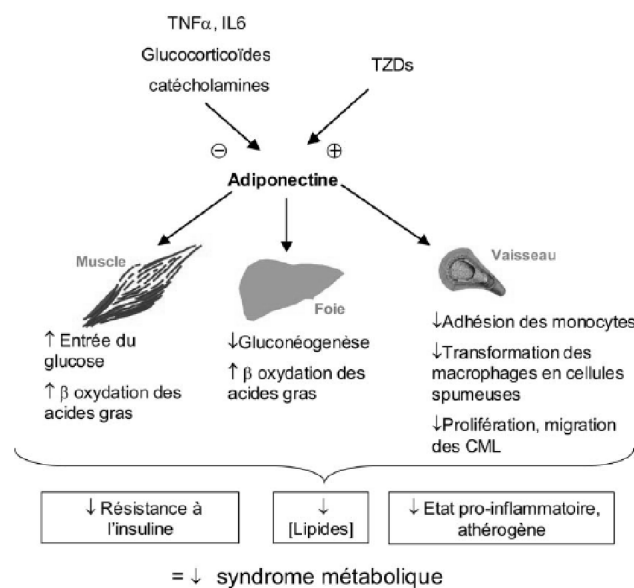


Figure 28 : Rôles de l'adiponectine dans le syndrome métabolique [Kim 2006].

TZDs : thiazolidindiones ; CML : cellules musculaires lisses. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6, etc, inhibent les actions bénéfiques de l'adiponectine sur la sensibilité à l'insuline, et les autres composantes du syndrome métabolique. Les thiazolidindiones vont au contraire augmenter ces effets bénéfiques et ainsi limiter le syndrome métabolique.

Quant aux statines, elles sont capables de moduler certaines fonctions endothéliales, la migration leucocytaire trans-endothéliale, d'inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires, et d'interférer directement avec la voie du NF-KB [Weitz-Schmidt 2002]. Par exemple, on sait aujourd'hui que la pravastatine possède la propriété de réduire le risque de diabète de type 2.

III-7. Acides gras saturés et syndrome métabolique

III-7-1. Effets des acides gras saturés sur la composition corporelle

Ainsi que nous l'avons expliqué précédemment, le déséquilibre de la balance énergétique, en faveur d'un apport alimentaire supérieur aux dépenses de l'organisme, conduit à un excès de masse grasse et au développement de l'obésité. L'évolution de cet excès peut être la conséquence d'une hyperplasie (augmentation du nombre de cellules), d'une hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) des adipocytes ou d'une combinaison des deux phénomènes [De Bandt 2004]. Dans cette partie, il s'agit de comprendre que la nature des lipides consommés dans l'alimentation peut influencer ces mécanismes de développement du tissu adipeux et jouer un rôle dans le syndrome métabolique.

Ainsi, lors d'un apport lipidique important et permanent, l'adipocyte accumule les graisses et s'hypertrophie. Au delà d'un certain point, cette capacité de stockage est dépassée et il y a alors recrutement de nouveaux adipocytes : c'est le phénomène d'hyperplasie. Ce recrutement et cette différenciation ne sont possibles que grâce à l'action de facteurs de transcription activés par les acides gras. En effet, les acides gras alimentaires se comportent comme de véritables hormones adipogéniques capables d'influencer le développement des préadipocytes. Plusieurs études ont démontré cette propriété en utilisant la culture de cellules préadipocytaires immortalisées ou des biopsies de tissus adipeux chez l'homme ou le rongeur [Parrish 1990 ; Xu 1999 ; Ailhaud 2002].

Les adipocytes possèdent des récepteurs nucléaires spécifiques qui se comportent comme de véritables détecteurs d'acides gras dans la cellule, et sont capables de se lier à ceux-ci ainsi qu'à certains de leurs métabolites : c'est la famille des peroxisome proliferator-activated receptors ou PPARs [Xu 1999]. Cependant, tous les acides gras ne présentent pas la même potentialité dans l'activation de ces récepteurs [Ailhaud 2002].

En effet, Parrish et son équipe ont mené des travaux concernant le développement du tissu adipeux chez le rat, et ont démontré que des rattes gestantes nourries avec un régime hyperlipidique riche en acides gras saturés ou en acide linoléique (série n-6), donnaient des rats qui présentaient au sevrage un développement du tissu adipeux blanc de type hyperplasique et hypertrophique. D'autre part, ils ont également pu montrer qu'un régime enrichi en huile de poisson riche en acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA), acides gras poly-insaturés de la série n-3, n'entraînait aucune obésité chez le rat [Parrish 1990].

III-7-2. Effets de la source des acides gras alimentaires sur le syndrome métabolique

Certains auteurs ainsi que l'A.H.A. ont suggéré que la qualité des lipides alimentaires pourrait être un modulateur important des risques associés au syndrome métabolique [Isomaa 2001 ; Krauss 2000]. Plusieurs études ont démontré que la consommation d'acides gras saturés semble participer à l'évolution de chacun des facteurs du syndrome. Nous venons de voir par exemple, qu'une consommation accrue et régulière d'acides gras saturés provoque

une accumulation adipeuse, notamment au niveau abdominal, chez l'animal. De même, d'autres auteurs ont constaté une altération des voies intracellulaires régulant l'action de l'insuline dans différents tissus comme le muscle squelettique et le foie suite à une telle consommation [Schulman 2000].

D'autre part, Joshi-Barve et son équipe ont montré que le traitement d'hépatocytes en culture par du palmitate provoquait une accumulation intracellulaire de dérivés lipidiques (céramides) dont les effets sont délétères pour la voie de l'insuline, mais aussi que la sécrétion de facteurs inflammatoires tels que l'IL-8 était accrue dans une telle situation [Joshi-Barve 2007]. Plusieurs études suggèrent également un lien entre le développement d'une stéatose hépatique au cours du syndrome métabolique et la sécrétion de cette cytokine [Kim 2001 ; Feldstein 2004], ou encore que la surconsommation d'acides gras saturés diminue les capacités de sécrétion de l'insuline par les îlots β du pancréas et affecte, par conséquent, l'homéostasie glucidique [Allagnat 2008].

Ces phénomènes ont alors été rapprochés des anomalies de la sécrétion insulinaire décrites au cours du syndrome métabolique. En effet, l'homéostasie glucidique est un facteur clé de son développement. Finalement, même s'il n'existe actuellement aucune étude approfondie chez l'homme décrivant l'effet d'une surconsommation chronique d'acides gras saturés sur le syndrome métabolique, de nombreux arguments tendent à montrer que ces sources lipidiques peuvent induire des anomalies métaboliques fréquemment observées dans le cadre de ce syndrome (augmentation de la masse adipeuse périviscérale, infiltration graisseuse ectopique, dyslipidémie, dérégulation de l'homéostasie glucidique).

Ces données suggèrent alors que la nature de l'alimentation lipidique tient un rôle important dans le développement du tissu adipeux et qu'il s'agit donc d'un point clé sur lequel le thérapeute pourra jouer pour lutter contre l'obésité et le syndrome métabolique.

III-8. Individus de poids normal, métaboliquement obèses

Comme nous l'avons précisé plusieurs fois déjà, l'obésité, surtout abdominale, est un des facteurs de risque principal du syndrome métabolique. Cependant, plusieurs études montrent qu'il existe un sous-groupe d'individus de corpulence normale, mais qui présentent des caractéristiques métaboliques associées habituellement à l'obésité, et qui seraient donc également exposées à un risque accru de complications cardiovasculaires, au même titre que l'individu obèse. Ce syndrome est décrit sous le nom de syndrome MONW pour « metabolically obese normal-weight » [Ruderman 1998].

Ainsi, dans la vaste enquête française SYMFONIE que nous avons étudiée précédemment, 66202 hommes et 35495 femmes ont bénéficié d'un examen dans les centres de prévention en France. Dans cette population, la prévalence du syndrome métabolique, défini selon le NCEP-ATP III, est loin d'être négligeable chez les sujets non obèses puisqu'elle atteint 6,4% chez les hommes et 3,2% chez les femmes [Pannier 2006].

La définition la plus utilisée du MONW repose sur la présence d'un syndrome métabolique mais assorti d'un indice de masse corporelle normal ($< 25 \text{ kg/m}^2$) voir légèrement augmenté ($< 27 \text{ kg/m}^2$) [Saint-Onge 2004]. Cependant, les individus MONW présentent souvent une certaine adiposité abdominale, qui augmente d'ailleurs avec l'âge [Conus 2007] et dont le marqueur clinique le plus simple reste le tour de taille qui est augmenté, tant chez les hommes que chez les femmes.

Ainsi, en 1998 Ruderman et son équipe établirent un score d'évaluation du syndrome MOWN selon les critères décrits dans le tableau suivant (Tableau 18).

Tableau 18 : Échelle de score d'évaluation du syndrome MONW : un score supérieur ou égal à 7 identifie les sujets MONW [Ruderman 1998].

	Points
Présence de maladies associées ou anormalités biochimiques	
Hyperglycémie :	
Diabète de type II	4
Tolérance au glucose altérée	4
Diabète gestationnel	3
Glycémie à jeun altérée (6,1-7,0 mg/dL)	2
Hypertriglycéridémie à jeun :	
Triglycérides $> 1,7 \text{ mmol/L}$ / HDL - C $< 0,9 \text{ mmol/L}$	3
Triglycérides $> 1,7 \text{ mmol/L}$	2
Triglycérides $> 1,1 - 1,7 \text{ mmol/L}$	1
Hypertension artérielle :	
Pression artérielle $> 140/90 \text{ mmHg}$	2
Pression artérielle $125 - 140/85 - 90 \text{ mmHg}$	1
Ovaires polycystiques	4
Maladies cardiovasculaires prématurées (avant 60 ans)	3
Acide urique ($> 8 \text{ mg/dL}$)	2
Histoire familiale (parenté au premier degré) :	
Diabète de type II ou tolérance au glucose altérée	3
Hypertension artérielle (avant 60 ans)	2
Hypertriglycéridémie	3
Maladies cardiovasculaires prématurées (avant 60 ans)	2
Présence de facteurs prédisposants :	
Petit poids à la naissance ($< 2,5 \text{ kg}$)	2
Sédentarité ($< 90 \text{ min}$ exercice aérobie/sem)	2
Surpoids ou adiposité centrale (maximum de 4 points)	
Gain de poids : $> 4, 8$ ou 12 kg après 18 ans (femmes), 21 ans (hommes)	1-3
IMC : $23 - 25, 25 - 27 \text{ kg/m}^2$	1, 2
Tour de taille (cm) :	
$71 - 76 > 76$ (femmes)	1, 2
$86 - 91 > 91$ (hommes)	1, 2
Groupe ethnique à risque	1-3

HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; IMC : indice de masse corporelle.

Finalement, le syndrome MONW ne se différencie du syndrome métabolique que par le critère de l'IMC qui est ici normal, mais concernant la physiopathologie et les complications associées, elles restent les mêmes dans les deux cas.

Il faut donc retenir que le syndrome métabolique n'est pas systématiquement associé à l'obésité et qu'un individu de poids normal peut être concerné de la même façon par le syndrome métabolique.

III-9. Les complications du syndrome métabolique

III-9-1. Les maladies cardiovasculaires

Une des premières observations concernant le syndrome métabolique a été que l'ensemble des troubles le caractérisant étaient associés à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. De plus il est bien établi que plus un individu regroupe d'anomalies plus ce risque est important. Ainsi, les conclusions qui ont mené à l'élaboration du Score de risque de Framingham sont basées sur cette observation [Jeppesen 2007 ; Lakka 2002 ; Isomaa 2001 ; Hong 2007 ; Wannamethee 2005].

Une étude souvent citée est la Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Dans cette dernière, des hommes finlandais sans maladie cardiovasculaire ont été suivis pendant environ 11 ans, et ceux présentant un syndrome métabolique ont été de 3 à 4 fois plus susceptibles de mourir de maladie coronarienne, de 2,6 à 3 fois plus susceptibles de mourir de maladies cardiovasculaires, et 2 fois plus susceptibles de mourir d'une autre cause [Lakka 2002].

Une question importante qui se pose concernant l'association entre le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires est de savoir si le risque de maladies cardiovasculaires dans le syndrome métabolique est supérieur à la somme du risque de chaque facteur pris individuellement. Cette question a soulevé de nombreux débats [Grundy 2006 ; Kahn 2005]. L'expérience de Framingham a certainement donné longtemps à penser que des facteurs de risque multiples augmentent le risque de maladies cardiovasculaires plus que la somme des facteurs de risque individuels [Kannel 1993]. Cependant, plusieurs études suggèrent que le risque associé au syndrome métabolique n'est pas supérieur à la somme de ses éléments [Sattar 2003 ; Mc Neill 2005 ; Golden 2002].

Une autre question importante est de savoir si le syndrome métabolique offre une plus grande prédiction du risque de maladies cardiovasculaires que les scores d'évaluation des risques tel que le Score de risque de Framingham [Aguilar-Salinas 2004]. Selon Wannamethee et son équipe, [Wannamethee 2005] le Score de risque de Framingham semble être un meilleur indicateur de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral que le syndrome métabolique. Mais d'autre part, l'analyse de la Scandinavian Simvastatin Survival Study et de la Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study a montré que les individus présentant un syndrome métabolique ont un risque accru d'événements coronariens majeurs, indépendamment de leur Score de risque de Framingham [Girman 2004].

La physiopathologie des complications cardiovasculaires du syndrome métabolique pourrait en partie être due à la lipotoxicité et la glucotoxicité (qui accompagne l'élévation même modérée de la glycémie) qui se conjuguent pour induire un stress oxydant qui participe à l'altération progressive de la sécrétion d'insuline et à la dysfonction endothéliale [Ceriello 2004 ; Evans 20003 ; Sjoholm 2005]. Celle-ci favorise les complications cardiovasculaires (hypertension artérielle et athérome). Enfin, insulino-résistance,

hyperinsulinisme, hyperlipidémie, induisent des anomalies du métabolisme lipidique des cellules musculaires lisses vasculaires contribuant à l'athérome.

III-9-2. Le diabète de type 2

La prévalence du diabète de type 2 a triplé au cours de ces trente dernières années [Cornier 2008]. Il s'agit d'une maladie complexe causée à la fois par des facteurs environnementaux et génétiques. Elle se définit par une élévation chronique des concentrations de glucose dans le sang, résultant d'un défaut de production d'insuline, d'une altération de l'action de l'insuline, ou d'une combinaison des deux phénomènes.

Par ailleurs, l'insulinorésistance est aujourd'hui considérée comme un signe de pré-diabète, mais les défauts de sécrétion d'insuline restent la principale caractéristique physiopathologique du diabète de type 2. De plus, bien que le diabète de type 2 soit une maladie hétérogène et multifactorielle, la plupart des patients concernés présentent une résistance à l'insuline et un syndrome métabolique avant l'apparition de leur diabète [Reaven 2005b]. En fait, la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie, la dyslipidémie et l'obésité précèdent la progression du diabète de type 2 dans 75 à 85% des cas [Lebovitz 1999].

De nombreuses études ont démontré que le syndrome métabolique augmentait de façon importante le risque de diabète de type 2 [Eckel 2005 ; Grundy 2004] et que sa présence chez un individu signalait l'apparition prochaine du diabète [Sattar 2008 ; Laaksonen 2002 ; Hanson 2002]. En effet, le risque de survenue d'un diabète est jusqu'à cinq fois plus élevé chez les personnes atteintes du syndrome métabolique par rapport au sujet sain [Grundy 2006 ; Ford 2008].

Par ailleurs, selon la définition utilisée, le risque de survenue d'un diabète de type 2 associé au syndrome métabolique varie [Ford 2008]. En effet, les définitions du NCEP-ATP III et de l'I.D.F. considèrent l'élévation de la glycémie à jeun comme un critère essentiel, mais pas indispensable, pour définir la présence du syndrome métabolique. Par ailleurs, la définition de l'O.M.S., requiert la présence d'une intolérance au glucose et /ou d'une hyperglycémie à jeun. Ainsi, selon les diverses définitions, le risque de diabète de type 2 peut être différent, car le risque conféré par l'intolérance au glucose et /ou l'hyperglycémie à jeun est plus élevé que celui conféré par tout autre composant du syndrome [Bonora 2004]. En outre, l'intolérance au glucose et /ou l'hyperglycémie à jeun ont permis de prévoir le développement du diabète, indépendamment des autres éléments du syndrome métabolique [Eckel 2007]. L'étude Hoorn a montré que chez les patients sans syndrome métabolique, 33% de ceux présentant une hyperglycémie à jeun et 64,5% de ceux présentant la combinaison de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie à jeun ont développé un diabète au cours des 5,8 à 6,5 ans suivants [De Vegt 2001]. De plus, Hanson et son équipe [Hanson 2002] ont constaté que l'hyperinsulinémie était un meilleur indicateur de la survenue du diabète. Ceci conduit de nombreux chercheurs à se demander si la relation entre le syndrome métabolique et le diabète n'était pas dû à un seul facteur, la résistance à l'insuline, ou si elle était bien le reflet de l'effet additif des anomalies métaboliques qui le caractérise.

Un certain nombre d'études importantes ont apporté des données sur la relation entre syndrome métabolique et diabète de type 2. L'Insulin Resistance Atherosclerosis Study a montré que les définitions de l'I.D.F. et du NCEP-ATP III sont associées à la survenue du diabète de la même façon que la définition de l'O.M.S., bien qu'elles ne nécessitent pas de test de tolérance au glucose par voie orale ou de mesure de la résistance à l'insuline [Hanley 2005].

Enfin, le concept de syndrome métabolique a été comparé avec le Diabetes Predicting Model et le Score de risque de Framingham pour déterminer le risque de survenue du diabète. Stern et son équipe [Stern 2004] ont constaté que dans la population de la San Antonio Heart Study, le syndrome métabolique était moins bien corrélé à l'incidence du diabète que le Diabetes Predicting Model. D'autre part, le score de risque de Framingham, qui a été développé pour prédire le risque de maladie coronarienne, a été moins performant que le syndrome métabolique pour déterminer avec précision l'incidence du diabète dans British Regional Health Study [Wannamethee 2005].

Ces résultats démontrent que le concept de syndrome métabolique est effectivement relié au risque cardiovasculaire et de diabète de type 2, mais qu'il n'est pas l'indicateur le mieux adapté pour déterminer précisément l'incidence de survenue de ces pathologies. Il pourrait donc être intéressant d'établir un « score métabolique », basé sur les éléments du syndrome métabolique, qui permettrait à ce concept d'être plus performant dans la prédiction du risque de survenue du diabète de type 2 et du risque cardiovasculaire. Ainsi, il pourrait être judicieux de pondérer les différentes anomalies présentes dans le syndrome afin de leur conférer une importance particulière. Par exemple, pour établir un « score métabolique » dans le but de prédire le risque de diabète, il faudrait accorder d'avantage de « points métaboliques » à l'hyperglycémie, le tour de taille et l'insulinorésistance (selon la définition) qu'à l'hypertension. Ainsi, ce score serait bien mieux corrélé au risque de survenue de diabète que la présence du syndrome métabolique en elle-même. Dans un même ordre d'idées, pour prédire le risque d'accident cardiovasculaire, un nombre plus important de « points métaboliques » pourraient être accordés à l'hypertension et à la dyslipidémie. Cependant, pour vérifier l'utilité d'un concept de « score métabolique », plusieurs études comparatives sont indispensables et nous n'irons pas plus loin dans le développement de cette hypothèse.

III-10. Conclusion

Ainsi que le démontre cet exposé, la physiopathologie du syndrome métabolique est très complexe et multifactorielle. En effet, il est encore difficile aujourd'hui de déterminer avec certitude la cause primaire de ce syndrome. Est-ce l'obésité qui s'installe progressivement et réduit peu à peu les effets de l'insuline notamment en provoquant un excès d'acides gras libres circulants ? Ou bien est-ce l'insulinorésistance qui évolue à bas bruit et favorise une accumulation viscérale des graisses et une dysglycémie ? Chacun de ces mécanismes est étroitement corrélé aux autres et il s'agit aujourd'hui de démêler ces intrications pour mieux comprendre ce syndrome et pour mieux cibler les thérapeutiques à mettre en œuvre.

Eckel avait imaginé une boucle physiopathologique représentée dans la figure 29, qui permet de percevoir les relations potentielles qui pourraient exister entre les différentes anomalies retrouvées dans le syndrome métabolique.

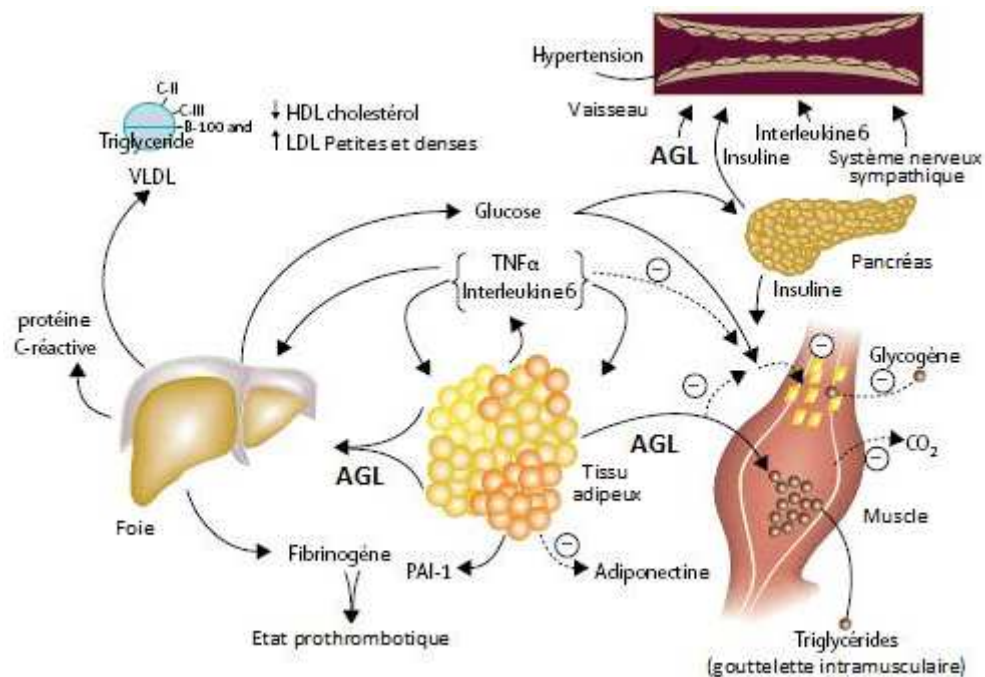


Figure 29 : Physiopathologie du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance [D'après Eckel 2005].

AGL : acides gras libres ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein ; PAI 1 : Plasminogen Activator Inhibitor 1 ; TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α .

Un flux d'acides gras libres est libéré en abondance par tissu adipeux hypertrophié, et dans le foie, ces substrats provoquent une augmentation de la production de glucose, de triglycérides et la sécrétion de VLDL, une diminution du taux de HDL-cholestérol et une augmentation des LDL petites et denses. D'un autre coté, les acides gras libres réduisent la sensibilité à l'insuline dans les muscles et empêchent l'incorporation cellulaire du glucose. Cette insulinorésistance musculaire provoque des perturbations dont une réduction de la compartimentation du glycogène et une augmentation intramusculaire de lipides sous forme de gouttelettes.

Par ailleurs, l'augmentation de la glycémie et des acides gras libres circulants accroît la sécrétion d'insuline par le pancréas et entraîne une hyperinsulinémie chronique. Cet état va alors contribuer à l'installation d'une hypertension artérielle car l'insuline en excès stimule la réabsorption du sodium dans les reins, et augmente l'activité du système nerveux sympathique. Les acides gras libres pourraient aussi être impliqués de cette façon dans le développement de l'hypertension artérielle.

De plus, le tissu adipeux sécrète des cytokines comme TNF- α et IL-6 qui aggravent la résistance à l'insuline et la lipolyse. Ces cytokines ont alors un taux circulant augmenté et pourraient faciliter la production de glucose et de VLDL par le foie, aggravant encore l'insulinorésistance dans les muscles. Il semble également que les cytokines et les acides gras libres favorisent la production hépatique de fibrinogène et de PAI-1, en plus de celui produit par le tissu adipeux, concourant ainsi à l'établissement d'un état prothrombotique. Enfin, on observe une baisse de la production de cytokines anti-inflammatoires, comme l'adiponectine, chez les individus ayant un syndrome métabolique ou une insulinorésistance [Eckel 2005].

L'ensemble de ces mécanismes représente une hypothèse physiopathologique intéressante mais qui reste encore à affiner. C'est pourquoi, dans ses dernières recommandations, l'O.M.S. incite la communauté scientifique à explorer avec plus de précision les mécanismes en jeu dans ce syndrome afin de dégager des thérapeutiques ciblées et améliorer la prévention du risque cardiovasculaire [Alberti 2009].

IV. Prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique

La prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique peut être séparée en deux volets. Le premier consiste en une modification profonde des habitudes alimentaires et de l'hygiène de vie du patient, via l'application de règles hygiéno-diététiques ; le second consistera en la prise en charge thérapeutique de chaque composante du syndrome, principalement médicamenteuse. Une prise en charge psychologique pourra compléter cette stratégie thérapeutique pour permettre au patient de maintenir ses efforts dans la durée et lui assurer un soutien pour l'acceptation de sa maladie chronique.

Dans cette partie je propose de détailler le volet concernant les thérapeutiques de chaque élément du syndrome et dans le chapitre suivant nous détaillerons les règles hygiéno-diététiques à mettre en place ainsi que le rôle du pharmacien dans la prévention et le suivi des patients à risque.

IV-1. Principes de la prise en charge

Avant de mettre en place un traitement médicamenteux, il faut d'abord rechercher les sujets atteints du syndrome métabolique.

IV-1-1. Dépistage des sujets à risque

Le dépistage de masse au sein de toute la population française n'est pas à l'ordre du jour, mais un dépistage ciblé permettrait d'ores et déjà de réduire la prévalence du syndrome. Ainsi, des efforts importants doivent être conduits en intégrant les principaux acteurs de santé publique, notamment en milieu scolaire et dans les entreprises avec le personnel soignant et éducatif, ainsi qu'avec les médias qui permettent la diffusion de campagnes de prévention par exemple.

Oui mais qui dépister ? Il faudra en priorité s'intéresser à tout patient qui souhaite connaître son risque cardiovasculaire, ou qui présente un des marqueurs du syndrome métabolique tel qu'une obésité androïde, une glycémie $> 1,10$ g/L, une pression artérielle anormale ou encore un bilan lipidique évocateur. Par ailleurs, il semble également utile de rechercher le syndrome métabolique chez les patients présentant une atteinte artérielle (coronaire ...) ou qui présentent des facteurs de risque familiaux tels que des maladies coronaires, du diabète, une hypercholestérolémie familiale ...

Ainsi, le dépistage permet de classer le patient dans la catégorie des sujets à fort risque cardiovasculaire, et donc de cibler le type de discours que l'on devra adopter afin d'initier le changement de ses habitudes de vie et d'alimentation, et favoriser la prise de conscience du patient à ce niveau. Le pharmacien aura donc un rôle important à jouer ici de part sa proximité avec le patient, et devra orienter les patients à risque vers le généraliste. Il pourra ainsi rappeler au patient qu'il est utile de faire un bilan sanguin régulièrement, lui rappeler quelques règles au niveau de l'hygiène alimentaire ...

IV-1-2. Prise en charge thérapeutique

Suite au dépistage, la première initiative thérapeutique consiste en la mise en place de règles hygiéno-diététiques qui devront être maintenues tout au long du traitement. Les différentes anomalies définissant le syndrome métabolique ne sont le plus souvent résolutive que par une thérapie médicamenteuse. Cependant, quelle que soit l'anomalie, son traitement doit être associé aux mesures alimentaires et hygiéno-diététiques.

IV-2. Traitements médicamenteux des anomalies constituant le syndrome

IV-2-1. L'obésité

Cela fait déjà de nombreuses années que les médicaments traitant le surpoids et l'obésité ont fait leur apparition sur le marché des médicaments. Malheureusement souvent détournés de leur usage thérapeutique dans un but purement esthétique, nombre de spécialités se sont vues retirées leurs AMM dans les décennies précédentes. Ainsi il subsiste aujourd'hui bien peu de spécialités réservées au traitement de l'obésité, et ceci principalement en raison d'une balance bénéfices/risques insatisfaisante pour la plupart des spécialités. Il ne reste aujourd'hui sur le marché français que l'orlistat (Xenical®, Alli®).

IV-2-1-1. Historique des traitements de l'obésité

Devant la pauvreté actuelle des thérapeutiques contre l'obésité, il me paraît important de rappeler l'histoire de celles qui ont été utilisées, car l'on pourrait croire qu'il s'agit d'une pathologie délaissée malgré l'augmentation fulgurante de sa prévalence dans le monde. Mais bien au contraire, de nombreuses tentatives ont été menées et plusieurs stratégies se sont révélées inefficaces ou trop dangereuses pour être encore utilisées.

Une des grandes thérapeutiques médicamenteuses de l'obésité fut sans aucun doute l'administration d'hormones thyroïdiennes. Par une augmentation du métabolisme de base, elles favorisent la dépense énergétique de l'organisme au repos et permettent ainsi la perte de poids, principalement par réduction de la masse maigre. Lors de l'arrêt de ces traitements, la reprise de poids était alors extrêmement rapide. Leur utilisation dans le traitement de l'obésité provoquait en réalité une thyrotoxicose qui se traduisait par de nombreux effets indésirables généraux (insomnie, anxiété, palpitations, accidents thromboemboliques ...). Suite à la mise en évidence de ces effets délétères, une loi fût promulguée le 7 juillet 1980 au journal officiel : la « loi Talon » interdit alors la prescription et la délivrance dans une même préparation de différentes substances appartenant aux classes pharmacologiques des psychotropes, des anorexigènes, des diurétiques et des extraits thyroïdiens, souvent retrouvés dans les préparations à visée amaigrissante.

Une autre classe thérapeutique était constituée par les médicaments anorexigènes. Leur rôle était de réduire l'appétit en éliminant la sensation de faim ou en retardant la vidange gastrique, grâce à une action sur le système nerveux central. Ces molécules avaient de ce fait de nombreux effets indésirables, et des accidents graves, notamment cardiovasculaires, ont

conduit à la suppression du marché de ces spécialités. On distinguait deux catégories de médicaments selon leur mécanisme d'action central :

- les dérivés amphétaminiques : l'amfépramone (Moderatan®, Tenuate Dospan®, Préfamone Chronules®), le clobenzorex (Dinintel®), le fenproporex (Fenproporex Deglaude Action Prolongée®), le méfénorex (Incital®) et le benfluorex (Médiator®) ;

- les dérivés fenfluraminiques : le fenfluramine (Ponderal®) et la dexfenfluramine (Isoméride®).

Certains diurétiques ont également été utilisés dans cette indication, sans grand succès et accompagnés d'un cortège d'effets indésirables tels qu'une hyperuricémie, une hypokaliémie, des crampes musculaires ... Ils sont donc réservés aujourd'hui à d'autres indications plus judicieuses.

De même, les laxatifs sous toutes leurs formes ont connu leurs heures de gloire dans le domaine. Des troubles électrolytiques graves ainsi que des pathologies digestives irréversibles sont survenues après une utilisation abusive de ces médicaments qui doivent être réservés à la constipation [Goubely 2003].

Parmi ces médicaments pouvant traiter l'obésité, nombreux sont ceux qui ont fait l'objet d'une procédure de retrait du marché. L'Isoméride®, la dexfenfluramine, a été retiré en septembre 1997, après la découverte de complications à type d'hypertension artérielle pulmonaire et d'anomalies des valvules cardiaques. D'après les associations de patients, 7 à 10 millions de personnes ont été traitées par ce médicament durant sa commercialisation [AVIM 2011]. Puis fin 2009, le retrait du marché du Médiator®, le benfluorex, a donné lieu à une importante polémique liée à l'observation de plusieurs cas de valvulopathies dues à son utilisation. Ce médicament était indiqué comme adjuvant d'un régime adapté dans les hypertriglycémies ou dans le diabète de type 2 avec surcharge pondérale et à fait l'objet de nombreux mésusages pour son effet bénéfique sur la réduction pondérale. Ainsi, environ 3 millions de personnes pourraient être concernées par les effets indésirables de ce médicament [AVIM 2011]. Enfin, encore commercialisée ces dernières années, la sibutramine (Sibutral®) a été retirée du marché en février 2010 suite à l'étude SCOUT qui constatait une augmentation de 16% des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ...) chez les patients traités par ce médicament [Sharma 2009].

La conclusion au regard de ces multiples échecs reste que la thérapeutique médicamenteuse n'est pas la mieux adaptée au traitement de l'obésité. Au contraire, la prise en charge hygiéno-diététique doit devenir prépondérante dans ce domaine, et le pharmacien pourra y prendre part. La coopération et la détermination du patient sont indispensables pour une perte de poids durable. Par ailleurs, le pharmacien devra veiller au respect des indications des médicaments et prévenir les usages détournés qui pourraient être fait de certains médicaments non listés comme les laxatifs qui sont encore largement commercialisés aujourd'hui dans d'autres indications.

IV-2-1-2. Thérapeutiques actuelles

Il ne reste aujourd'hui sur le marché français des thérapeutiques de l'obésité que l'orlistat. Ce principe actif, disponible depuis 1999 sur ordonnance sous le nom de Xenical® en gélules à 120 mg, est indiqué pour le traitement de l'obésité, et agit en diminuant l'absorption digestive des graisses. La prise d'orlistat est recommandée en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses. C'est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Les enzymes inactivées ne peuvent donc plus hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables, et les graisses ne sont donc plus assimilées : elles sont éliminées dans les fèces [Vidal 2010].

Dans le cadre de l'obésité, il apporte une aide aux mesures non médicamenteuses qui restent au premier plan de la thérapeutique et sont les plus efficaces [Prescrire rédaction 2006]. L'évaluation clinique de l'orlistat ne montre pas d'effet significativement positif sur les complications cliniques de l'obésité. Elle confirme néanmoins que l'ajout de 60 mg à 120 mg d'orlistat, pris 2 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 mois, permet en moyenne une perte de poids de 3 kg supplémentaires en comparaison avec les mesures non médicamenteuses seules [Prescrire Rédaction 2001]. De nombreuses personnes restent cependant en surpoids et dans l'année suivant l'arrêt du traitement, on observe fréquemment un retour au poids initial.

Par ailleurs, l'accessibilité sans ordonnance de l'orlistat a été autorisée dans l'Union européenne pour le dosage à 60 mg sous le nom d'Alli®. Contrairement au Xenical® indiqué dans l'obésité (IMC > 30 kg/m²), Alli® est indiqué dans le traitement du surpoids (IMC > 28 kg/m²) chez l'adulte [Vidal 2010]. Cette autorisation de dispensation sans ordonnance a été très controversée dès la mise sur le marché d'Alli®, aussi bien par la communauté scientifique que par les acteurs de santé sur le terrain. Rappelons-nous l'historique que nous avons développé plus haut concernant les thérapeutiques médicamenteuses de l'obésité : il expose de façon évidente les dangers liés à l'utilisation abusive de tels médicaments. C'est pourquoi la disponibilité d'Alli® sans ordonnance effraie les acteurs de santé car pour la plupart d'entre eux cela équivaut à laisser la porte ouverte à de nombreux abus et mésusages. En effet, on devine par avance les implications d'une telle disponibilité :

- des personnes qui n'entrent pas dans les critères de surpoids mais qui veulent tout de même perdre du poids peuvent réclamer cette spécialité ;

- des personnes effectivement en surpoids peuvent connaître l'existence du Xenical® et prendre l'Alli® à double dose sans pour autant bénéficier d'un suivi médical indispensable dans ce cas là ;

- les recommandations concernant les modifications de l'alimentation au bénéfice d'un régime hypocalorique et sans graisses peuvent ne pas être suivies et provoquer des effets indésirables nombreux et parfois dangereux comme des diarrhées graisseuses profuses, une déshydratation, des douleurs abdominales ...

De plus, ce médicament n'étant pas soumis à prescription médicale, il peut faire l'objet de publicité directe auprès du public. Cependant, l'AFSSaPS a souhaité encadrer la communication sur ce médicament, notamment en excluant d'une part les supports audiovisuels et en limitant la communication sur internet et d'autre part, en recentrant systématiquement les publicités sur :

- la cible concernée en termes de surpoids, notamment par la mention du poids et de la taille correspondant au surpoids mis en illustration ;
- la durée maximale d'utilisation de 6 mois ;
- la nécessité de recourir à une consultation médicale afin d'assurer une prise en charge globale et adaptée du surpoids et dans tous les cas en l'absence de perte de poids au bout de 12 semaines ;
- la nécessité d'associer une autre méthode contraceptive à la pilule en cas de diarrhée sévère.

À la fin de l'année 2009, six mois seulement après sa commercialisation en France, l'AFSSaPS publie une alerte expliquant que de nombreux mésusages ont été signalés et qu'il faut redoubler de vigilance quant au bon respect des indications, contre-indications et précautions d'emploi telles qu'elles sont définies dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Ainsi, la première étude a montré que les utilisateurs d'Alli® sont essentiellement des femmes (81%) et d'un âge moyen de 43,7 ans. Cette étude a également révélé un taux de mésusage d'Alli® de l'ordre de 17%, lié au non respect de l'indication ($IMC < 28 \text{ kg/m}^2$) ou à l'existence de contre-indications. Ce taux est vraiment très important, et on peut légitimement se demander si les leçons du passé ont vraiment porté leurs fruits. Les différentes expériences concernant les produits de régime devraient plutôt conduire les autorités à fixer un cadre réglementaire strict, ainsi que des conditions de délivrance bien établies, au lieu de faciliter leur accès au public en proposant la commercialisation d'orlistat sans ordonnance [Chaboissier 2009].

Par ailleurs, au niveau européen, un plan de gestion de risque a été mis en place en mai 2009 afin de surveiller la commercialisation de la spécialité, les mésusages ainsi que les effets secondaires [De Verdelhan 2009]. Ceci illustre bien le danger de la situation actuelle qui peut, de la même façon que les autres thérapeutiques de l'obésité, aboutir à des conséquences dramatiques pour les patients.

Ainsi, le pharmacien reste le dernier rempart contre les abus, et devra se garder de délivrer cette spécialité à toute personne qu'il jugera hors indication, ou bien s'il redoute qu'il y ait mésusage du produit. En effet, il s'agit d'un devoir du pharmacien selon le code de déontologie de la profession qui précise que « Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien **doit** refuser de dispenser un médicament » [CSP 2009]. Pour cela, l'AFSSaPS met à disposition du pharmacien d'officine une fiche d'aide à la dispensation

qui lui permet d'évaluer rapidement l'ensemble des critères nécessaires à une dispensation cadrant avec l'AMM du médicament (Annexe 1).

Finalement, il paraît légitime de s'interroger sur les raisons de la mise sur le marché de ce médicament qui présente en réalité plus de risques potentiels que de bénéfices en terme de thérapeutique. Cependant, il s'agit de la dernière thérapeutique médicamenteuse du traitement de l'obésité encore sur le marché et certains espèrent peut-être conserver ainsi un outil pour lutter contre cette épidémie.

IV-2-2. Le diabète de type 2

Dans les définitions du syndrome métabolique, une hyperglycémie modérée à jeun fait partie des critères d'inclusion. Il ne s'agit pas pour autant d'un diabète. Cependant, dans de nombreux cas, l'hyperglycémie à jeun est plus que modérée et reflète la présence d'un diabète de type 2, souvent concomitant au syndrome métabolique, et qu'il sera dès lors indispensable de traiter.

Les informations réunies dans le chapitre suivant sont principalement issues des recommandations de bonne pratique établies par la Haute Autorité de Santé (HAS) en novembre 2006 qui constituaient une référence nationale en matière de traitement du diabète de type 2. Cependant, ces recommandations ne sont plus d'actualité depuis le 2 mai 2011 car l'HAS s'est vue dans l'obligation de les retirer suite à la décision du Conseil d'État du 27 avril 2011. Cette décision repose sur la mise en évidence d'un non respect des règles de gestion des conflits d'intérêts des experts ayant participé à la mise au point de ces recommandations en lien avec l'AFSSaPS. L'HAS doit donc établir de nouvelles recommandations qui devraient être publiées courant 2012 et dont l'établissement devra faire l'objet de plus de transparence.

IV-2-2-1. Rappel : Définition du diabète

Le diabète se définit par une glycémie supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) après un jeûne d'au moins 8 heures et retrouvée à deux reprises. Il est le plus souvent associé à des symptômes de diabète tels qu'une polyurie, une polydipsie, ou un amaigrissement (diabète de type 1), ainsi qu'à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/L (11.1 mmol/L) deux heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé) [HAS 2007].

IV-2-2-2. Stratégie thérapeutique

Aujourd'hui, différentes études ont montré que l'instauration d'un traitement contre le diabète doit être la plus précoce et la plus agressive possible afin de limiter au maximum les complications liées à l'hyperglycémie chronique [Grimaldi 2009 ; UKPDS 1998a].

Pour cela, la Haute Autorité de Santé a publié des recommandations et établi un protocole de traitement de la pathologie diabétique. Ainsi, il y aura pour chaque taux

d'hémoglobine glyquée un protocole thérapeutique à respecter selon le tableau 19 [HAS 2007].

Tableau 19 : Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2 [HAS 2007].

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
-----	-----	-----
<i>Si malgré étape 1</i> HbA1c > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA1c > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 2,</i> HbA1c > 6.5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 3,</i> HbA1c > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %
<i>Si malgré étape 4,</i> HbA1c > 8 %	↓ Etape 5 INSULINE ± ADO + MHD INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %

HbA1c : hémoglobine glyquée ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : Inhibiteurs des alpha-glucosidases ; SU : sulfamides hypoglycémiant ; MHD : mesures hygiéno-diététiques ; insuline + ADO : passage à l'insuline (insuline d'action intermédiaire ou d'action lente le soir associée à une insuline rapide 2 à 4 fois par jour).

Lors de la découverte d'un diabète, la première démarche consiste en la mise en place de règles hygiéno-diététiques pendant au moins 3 mois. Après cette période, si l'HbA1c reste supérieure à 6%, il faudra instaurer une monothérapie avec la metformine (ou un autre antidiabétique oral si elle est supérieure à 6,5%) en plus des règles hygiéno-diététiques. Et l'on procèdera de même pour chaque étape en cas d'échec, en associant une autre molécule à la metformine (bithérapie), puis deux (trithérapie), jusqu'au retour de l'HbA1c à un taux inférieur à 6,5 ou 7% selon les étapes. Enfin, lorsque la thérapie par les antidiabétiques oraux se révèle inefficace, il est recommandé de passer à l'insuline qui est le traitement le plus physiologique du diabète, mais qui reste aujourd'hui le plus contraignant.

Dans le cadre d'un syndrome métabolique, l'hyperglycémie à jeun peut être modérée et ne pas entrer dans le cadre d'un diabète de type 2. Cependant, à ce stade, c'est la prévention qui aura sa place et permettra de diminuer le risque d'évolution vers le diabète. Ainsi, la première étape de la prise en charge du diabète selon l'HAS convient parfaitement à ce type de patient. En effet, la mise en place de règles hygiéno-diététiques limitera grandement l'évolution de la pathologie et freinera la destruction des cellules β du pancréas en diminuant l'insulinorésistance.

Par ailleurs, l'évolution de la compréhension de la pathologie diabétique a orienté l'approche thérapeutique du contrôle de la glycémie et de l'insulinémie vers une stratégie de correction du risque global, regroupant dyslipidémies, hypertension et hypercoagulabilité [HAS 2007]. Cette stratégie est cohérente avec la prise en charge du syndrome métabolique qui associe ces différentes anomalies pour augmenter le risque de troubles cardiovasculaires.

IV-2-2-3. Classification des antidiabétiques

Tableau 20 : Classification des traitements du diabète (hormis les insulines).

Classe	Mode d'action	Spécialités
BIGUANIDES	Insulino-sensibilisateurs : ↳ la production hépatique du glucose	metformine : GLUCOPHAGE®, STAGID®
SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS	Insulino-sécréteurs : Stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas	gliclazide DIAMICRON® glimépiride AMAREL® glibenclamide DAONIL® glipizide GLIBENESE®
GLINIDES		répaglinide NOVONORM®
INHIBITEURS DE L' α - GLUCOSIDASE	Retardent l'absorption des sucres au niveau intestinal	acarbose GLUCOR®
GLITAZONES	Insulino-sensibilisateurs : ↳ l'insulinorésistance	pioglitazone ACTOS® rosiglitazone AVANDIA®
Analogues du GLP1 (Glucagon Like Peptide)	Miment l'action du GLP1	exénatide BYETTA® (inj SC) liraglutide VICTOZA®(inj SC)
INHIBITEURS DE DPP4 (DiPeptidyl Peptidase 4)	Inhibent la dégradation du GLP1	sitagliptine JANUVIA®, XELEVIA® vildagliptine GALVUS® saxagliptine ONGLYZA®

GLP1 : Glucagon like peptide de type 1 ; SC : sous-cutanée.

Ainsi, le tableau 2 regroupe les différentes classes de médicaments (hormis les insulines) traitant le diabète à la fin de l'année 2010. Plusieurs molécules classées dans ce tableau entrent dans la composition de spécialités en association avec un autre principe actif. Par exemple on retrouve la metformine associée au glibenclamide dans GLUCOVANCE®, à la pioglitazone dans COMPETACT®, à la sitagliptine dans JANUMET® et VELMETIA®, à la vildagliptine dans EUCRÉAS ...

IV-2-2-4. Caractéristiques des principales classes thérapeutiques

Au regard de l'importance de l'insulinorésistance dans la pathogénèse du diabète de type 2, les thérapeutiques se sont orientées vers la restauration de la sensibilité périphérique à l'insuline. Cependant, chaque classe médicamenteuse de l'arsenal thérapeutique du traitement du diabète aura ses propres cibles et spécificités.

IV-2-2-4-1. La metformine

La metformine (GLUCOPHAGE®, STAGID®) fait partie des insulino-sensibilisateurs grâce à sa capacité à réduire l'excès de production hépatique de glucose et, de façon moins bien démontrée, l'insulinorésistance au niveau du muscle. Par ailleurs, l'étude UKPDS a montré que chez les diabétiques obèses ou en surpoids, pour un même contrôle glycémique, ceux qui recevaient de la metformine en première intention présentaient moins de complications cardiovasculaires, démontrant un effet propre de la molécule [UKPDS 1998b].

L'impact pondéral de la metformine est nul voir légèrement favorable à la perte de poids, ce qui représente un atout considérable par rapport à la plupart des autres médicaments antidiabétiques et l'insuline, tous responsables d'une prise de poids significative [Halimi 2006a]. L'acarbose et les analogues du GLP-1 présentent également cet avantage.

Un autre avantage de la metformine est qu'elle n'entraîne pas la stimulation de la sécrétion d'insuline. C'est pourquoi le risque d'hypoglycémie est nul en monothérapie ou en association aux autres antidiabétiques oraux ne stimulant pas le pancréas endocrine (glitazones, inhibiteurs des alphaglucosidases, analogues du GLP-1, inhibiteurs de la DPP-4). Son association à toutes les autres classes d'antidiabétiques et à l'insuline est donc possible et souvent souhaitable, surtout en cas de surpoids ou d'obésité (soit 70% des patients ayant un DT2 au début de la maladie).

Ainsi, les recommandations de l'HAS et de l'AFSSaPS placent la metformine comme monothérapie de première intention au vue de la constance de son effet ainsi que son efficacité sur le contrôle glycémique et la courbe pondérale. En effet, une récente étude a été menée chez des diabétiques de type 2 suivis à long terme (Adopt : A Diabetes Outcome Progression Trial) pour comparer une monothérapie initiale par metformine, rosiglitazone ou glibenclamide [Kahn 2006]. Les résultats de cette étude montrèrent qu'après quatre ans de traitement, 40% des sujets du groupe rosiglitazone avaient un taux d'HbA1c inférieur à 7% contre 36% de ceux du groupe metformine et 26% du groupe glibenclamide. Cependant, le traitement par la rosiglitazone s'accompagnait d'une prise de poids significative, conduisant à une variation à cinq ans de plus 4,8 kilos dans le groupe rosiglitazone contre moins 2,9 kilos dans le groupe metformine [Kahn 2006], ce qui conforte le choix de recommander une monothérapie par metformine en première intention dans cette pathologie.

Seules l'intolérance digestive (diarrhée) très fréquente et le risque d'acidose lactique (sujets très âgés, insuffisants cardiaques ou rénaux, états d'hypoxies tissulaires) en limitent modérément l'usage [Halimi 2006a]. Il faudra donc assortir la délivrance de la metformine à l'officine de conseils adaptés quant à son utilisation. En effet, la prise du médicament pendant ou à la fin du repas améliore la tolérance digestive. D'autre part, le risque d'acidose lactique augmente lors de l'association à d'autres médicaments comme les produits de contraste iodés (arrêt de la metformine 48h avant l'examen). La consommation d'alcool est à proscrire également, et la metformine ne doit pas être prise en cas de jeûne prolongé.

IV-2-2-4-2. Les sulfamides hypoglycémiants

Jusqu'à ces dernières années, les sulfamides étaient les antidiabétiques oraux les plus prescrits en France. Premiers arrivés sur le marché, ils stimulent l'insulinosécrétion prandiale et de façon plus modeste, celle à distance des repas, et possèdent donc un pouvoir hypoglycémiant puissant. Certains existent sous des formes à libération prolongée ou modifiée (gliclazide 30 mg LM), ce qui peut permettre de faciliter l'observance.

Par ailleurs ils peuvent être associés avec tous les autres antidiabétiques oraux non insulinosécréteurs. Ils peuvent également être prescrits en première intention chez des diabétiques de type 2 sans surpoids ni obésité car, par le biais de la stimulation de la sécrétion d'insuline, ils facilitent la prise de poids et constituent un obstacle à l'amaigrissement.

Cependant, leur effet sur la sécrétion d'insuline s'exerce quelle que soit la glycémie et le principal risque lié à leur utilisation est l'hypoglycémie, dont la fréquence, la durée et la gravité doivent être bien connues, particulièrement chez le diabétique insuffisant rénal ou âgé [Bolen 2007]. Autre effet indésirable fréquent : l'allergie. En effet, ces molécules sont des sulfamides, composés très pourvoyeurs de réactions allergiques.

Les médicaments de cette classe seront donc contre-indiqués en cas d'antécédents d'allergie aux sulfamides, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, et en association avec le miconazole (risque d'hypoglycémie sévère).

IV-2-2-4-3. Les glinides

Cette classe n'est composée que d'une molécule récente, le répaglinide, possédant une action essentiellement insulino-sécrétrice. Cette action sur la sécrétion d'insuline est plus rapide mais également plus courte et cible principalement le pic d'hyperglycémie postprandial. Son action brève limite le risque hypoglycémique mais astreint à plusieurs prises quotidiennes, avant les principaux repas. Le répaglinide est la seule molécule de la classe sur le marché français et ses indications sont semblables à celles sulfamides hypoglycémiants. Cependant, sa prescription nécessite moins de précautions, notamment chez les sujets âgés et insuffisants rénaux [Bolen 2007].

IV-2-2-4-4. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Cette classe n'est aujourd'hui composée que de l'acarbose (Glucor®) et du miglitol (Diastabol®). Les effets de ces actifs sont concentrés au niveau du tractus digestif, où ils réduisent la digestion des glucides et atténuent ainsi les pics glycémiques postprandiaux sans influencer l'insulinosécrétion. Cependant, les effets hypoglycémiants sont plus modérés qu'avec les précédentes classes. En revanche, ils peuvent présenter une certaine utilité au début de la maladie, lorsque l'hyperglycémie est modérée, ou dans le cadre d'un syndrome métabolique, et présentent l'avantage de diminuer la survenue d'infarctus du myocarde ainsi que l'incidence de l'hypertension [Chiasson 2003]. Malgré cela, l'association à la metformine est souvent mal tolérée du fait du renforcement des effets secondaires digestifs respectifs des deux molécules [Halimi 2000 ; Bolen 2007].

IV-2-2-4-5. Les thiazolidinediones ou glitazones

Plus récentes encore que les glinides, cette classe arrivée sur le marché français il y a une dizaine d'années, n'est plus représentée aujourd'hui que par une seule molécule : la pioglitazone (ACTOS®). En effet, la rosiglitazone (AVANDIA®) ainsi que les autres spécialités contenant ce principe actif ont été retirées du marché en septembre 2010, car la balance bénéfiques/risques du médicament s'est avérée insuffisante.

L'action de cette classe d'antidiabétique est essentiellement insulinosensibilisatrice, par potentialisation des effets de l'insuline sur le tissu musculaire mais aussi sur le foie. Ce sont des agonistes des récepteurs PPAR- γ qui ont un rôle majeur dans le métabolisme du tissu adipeux et indirectement sur le métabolisme glucidique. En cas de diabète, leur action favorise la baisse des acides gras libres dont le taux circulant est anormalement augmenté, comme dans le cadre d'un syndrome métabolique. Cette diminution des acides gras libres circulants semble expliquer l'accumulation de tissu adipeux sous-cutané qui est responsable en partie de la prise de poids constatée lors d'un traitement par glitazones [Halimi 2005]. De plus, elles n'entraînent aucun risque d'hypoglycémie par elles-mêmes, ni en association avec la metformine.

Cependant, malgré la grande popularité de ces molécules lors de leur mise sur le marché, leur utilisation fut par la suite limitée par la survenue d'œdèmes périphériques et d'insuffisances cardiaques congestives. De ce fait, l'insuffisance cardiaque est une contre-indication formelle à leur utilisation. Ces effets indésirables sont liés à l'action de ces médicaments sur les récepteurs PPAR- γ du néphron distal, provoquant la réabsorption d'eau et de sodium. C'est pourquoi les glitazones sont indiquées en France en seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance aux autres antidiabétiques oraux.

Par ailleurs, plusieurs méta-analyses ont montré un risque augmenté d'infarctus du myocarde et de décès cardiovasculaires associés à la rosiglitazone, par rapport aux autres antidiabétiques, et pour la pioglitazone une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque uniquement [Graham 2010 ; Nissen 2010]. Ces études ont conduit les autorités compétentes (AFSSaPS) au retrait du marché de toutes les spécialités renfermant la rosiglitazone, suite aux recommandations de l'EMA, l'agence européenne du médicament en septembre 2010.

IV-2-2-4-6. L'insuline

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre sur la physiopathologie du syndrome métabolique, le diabète de type 2 résulte de l'installation progressive d'une carence de la sécrétion d'insuline qui conduit inexorablement au traitement par insuline. Son utilisation ne signe pas pour autant l'échec de la prise en charge et ne doit pas être excessivement retardée comme c'est trop souvent le cas. En effet, l'insuline est le traitement le plus physiologique du diabète car c'est la carence en cette hormone qui caractérise la pathologie. Ainsi, des schémas d'injection simples et faciles à mettre en œuvre, notamment en association aux traitements oraux, peuvent être envisagés tôt dans la prise en charge. La condition impérative restera cependant une éducation approfondie du patient.

Le schéma le plus classique, appelé basal-bolus, consiste en une injection d'insuline lente (Lantus®, Levemir® ...), ou semi-lente (NPH) quotidienne qui assurera un taux basal d'insuline tout au long de la journée, avec des durées d'action variables selon les spécialités, et qui seront adaptées au profil glycémique de chaque patient. En complément, on associe des injections d'insuline rapide (Novorapid®, Umuline rapide® ...) avant les principaux repas afin de couvrir le pic hyperglycémique post-prandial. Ce schéma permet le traitement de la plupart des diabètes, mais parfois il peut être nécessaire de concevoir des schémas plus innovants, notamment en associant des régimes alimentaires particuliers ou des traitements antidiabétiques oraux.

IV-2-2-4-7. Les nouveaux médicaments du diabète de type 2

Le marché des traitements du diabète est depuis quelques années en plein essor, et de nombreuses spécialités ont reçu récemment une AMM dans ce domaine. Ainsi, de nouvelles classes thérapeutiques ont enrichi l'arsenal thérapeutique du traitement du diabète.

Depuis plusieurs années déjà on étudie les mécanismes en cause dans la stimulation de la sécrétion de l'insuline. Ainsi, l'administration du glucose par voie orale provoque une sécrétion d'insuline beaucoup plus importante que par voie veineuse ce qui a conduit les chercheurs à étudier les messagers responsables de cet effet appelé « incrétine ». Les différentes études ont alors pu relier à ce mécanisme deux hormones peptidiques digestives, le glucagon-like peptide-1 (GLP1) et le glucose-dependent insulin releasing polypeptide (GIP), dont la sécrétion par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal est déclenchée par la prise alimentaire [Baggio 2007 ; Amori 2007]. De plus, le GLP1 ralentit la vidange gastrique et diminue la prise alimentaire chez l'homme. Ces hormones représentent donc des cibles thérapeutiques très intéressantes. Les recherches se portent aujourd'hui préférentiellement sur le GLP1 car des analogues ont pu être synthétisés. Physiologiquement, il est dégradé très rapidement en métabolites inactifs par les dipeptidylpeptidase-4 (DPP4), enzymes ubiquitaires, présentes en particulier dans la moelle osseuse, la bordure en brosse des entérocytes et dans l'endothélium vasculaire [Gautier 2008]. De plus, son effet insulinosécréteur dépend de la glycémie et la stimulation s'arrête dès que la glycémie est normalisée ce qui écarte tout risque d'hypoglycémie. Il a également une action sur la sécrétion de glucagon qu'il inhibe de façon glucose-dépendante. Il limite ainsi l'excès de production de glucose par le foie et donc à l'hyperglycémie à jeun comme postprandiale.

Ce qu'il est également intéressant de souligner c'est que chez les patients diabétiques, on constate une baisse très significative des taux circulants de GLP1. Ceci est constaté précocement, dès le stade de l'intolérance au glucose ou dans le cadre du syndrome métabolique. Ainsi, Zander et son équipe ont étudié les effets de l'administration sous-cutanée continue de GLP1 chez des patients diabétiques, et ont constaté la correction de plusieurs anomalies métaboliques qui caractérisent la maladie, en particulier l'hyperglycémie, les anomalies de la sécrétion d'insuline et du glucagon [Zander 2002]. Cependant, la demi-vie du GLP1 étant d'une à deux minutes seulement, la perfusion doit être continue ce qui n'est pas envisageable dans cette pathologie chronique où l'autonomie du patient doit rester maximale. C'est pourquoi la recherche s'est orientée vers deux voies thérapeutiques : celle de l'inhibition

des DPP4 afin d'accroître la demi-vie et les concentrations plasmatiques du GLP1 synthétisé physiologiquement chez le patient, et celle d'analogues du GLP1 résistants aux DPP4 [Virally 2007 ; Amori 2007].

Une première classe des composés a donc vu le jour ; il s'agit des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 encore appelés « glitptines ». Dans cette classe on trouve aujourd'hui (fin 2010) la sitagliptine (Januvia®, Xelevia®), la vildagliptine (Galvus®) et la saxagliptine (Onglyza®). Différentes études ont démontré leur efficacité sur le contrôle glycémique, en monothérapie et en association à la metformine [Unger 2010b ; Rosenstock 2007]. Il ressort également de ces études une tolérance remarquable de ces produits ainsi que l'absence de risque d'hypoglycémie et une neutralité vis-à-vis du poids corporel (voir même une légère perte de poids), ce qui leur vaut aujourd'hui d'être en concurrence avec les glinides et les sulfamides lors de l'échec d'une monothérapie par metformine. Enfin, leur utilisation ne nécessite aucune adaptation posologique ce qui facilite leur prescription.

Une autre approche visant à restaurer l'effet incrétine chez les diabétiques de type 2 consiste en l'utilisation d'analogues du GLP1 résistants à l'action des DPP 4, qui reproduiront les effets de l'hormone naturelle. Aujourd'hui, deux analogues sont disponibles : il s'agit de l'exenatide (Byetta®) et du liraglutide (Victoza®). Ces deux composés sont des peptides qui ne peuvent s'administrer que par voie sous-cutanée ; leur fragilité interdit la voie orale car ils seraient très vite dégradés par les enzymes de la digestion. Leur efficacité sur la réduction glycémique est bien démontrée, et ils présentent également l'important avantage de favoriser la perte de poids (1,75 à 3,8 kilos en moyenne) [Defronzo 2005 ; McGill 2010 ; Porter 2010].

Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif, essentiellement des nausées et des vomissements (10 à 30% des patients) en début de traitement qui s'estompent lors de la poursuite. C'est pourquoi l'instauration du traitement se fera progressivement : pour Byetta®, le premier mois de traitement se fera à la posologie de 5 µg deux fois par jour en injection sous cutanée, puis 10 µg deux fois par jour pour le reste du traitement sans adaptation posologique ultérieure. Pour Victoza®, le traitement sera initié à la dose de 0,6 mg par jour, puis après au moins une semaine la dose devra être augmentée à 1,2 mg en une seule prise par jour, ce qui présente un avantage par rapport au Byetta®.

Par ailleurs, le mode d'administration de ces composés reste contraignant pour le patient et l'intérêt de la mise en place de ces thérapeutiques devra être mis en balance avec le traitement par les inhibiteurs des DPP4 d'administration orale simple.

Il paraît intéressant de noter également que le mode d'administration de ces produits occasionne une synthèse d'anticorps dirigés contre les peptides chez environ 40% des patients traités mais, à ce jour, aucun effet délétère n'a pu être relié à ce phénomène. De plus, des insuffisances rénales sévères, des troubles électrolytiques ainsi qu'un risque de lithiases biliaires ont été observés chez des patients sous Byetta®, ce qui a conduit les autorités compétentes à surveiller de plus près les patients bénéficiant de ce traitement et à mettre en place un plan de gestion de risque au niveau européen. À ce jour, l'AFSSaPS a établi quelques recommandations quant à son utilisation chez certaines populations à risque

(personnes âgées, patients présentant des risques d'insuffisance rénale ...) [Porokhov 2008], mais certains auteurs recommandent tout de même la plus grande prudence quand à son utilisation [Prescrire 2011].

IV-2-2-5. Conclusion

Le traitement du diabète représente une part importante des thérapeutiques actuelles et fait l'objet de recherches incessantes. De nouvelles molécules arrivent ainsi régulièrement sur le marché et la vigilance concernant leurs effets indésirables doit être permanente. Le pharmacien s'inscrit alors dans ce processus et devra faire le lien entre le patient diabétique et les autorités responsables de la santé publique afin de mettre en œuvre une pharmacovigilance efficace et ainsi permettre la bonne utilisation du médicament.

Dans le cadre d'un syndrome métabolique, leur utilisation est indispensable au stade diabète, mais aucune de ces thérapeutiques n'est recommandée en prévention de l'évolution du syndrome métabolique vers le diabète. Seules les mesures hygiéno-diététiques seront indiquées dans ce cas et c'est donc à ce niveau que l'éducation thérapeutique du patient sera indispensable afin de freiner l'évolution vers les complications cardiovasculaires et le diabète. C'est dans ce cadre que le pharmacien tiendra un rôle prépondérant dans la prévention car il pourra activement participer à cette éducation thérapeutique concernant les règles hygiéno-diététiques à mettre en place par le patient et exercer son rôle de conseil à l'officine.

Après la prise en charge du diabète, nous allons maintenant envisager une autre pathologie à traiter en matière de prévention cardiovasculaire dans le syndrome métabolique : l'hypertension artérielle.

IV-2-3. Prise en charge de l'hypertension

L'hypertension artérielle est un des facteurs de risque majeur de maladies cardiovasculaires. En effet, la relation entre les valeurs croissantes de la pression artérielle et le risque accru d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiovasculaire illustre particulièrement bien l'importance de maîtriser la pression artérielle. De plus, dans le cadre du syndrome métabolique, plusieurs autres paramètres accroissent ce risque cardiovasculaire : la dysglycémie (qu'il y ait diabète ou non), le surpoids ou l'obésité et la dyslipidémie.

C'est pourquoi le patient atteint du syndrome métabolique devra être pris en charge à tous les niveaux pour réduire au maximum les risques d'évènements cardiovasculaires, et particulièrement au niveau de la pression artérielle.

IV-2-3-1. Stratégie thérapeutique

Comme pour l'élaboration de la définition du syndrome métabolique, certaines recommandations concernant la stratégie thérapeutique à mettre en place en cas d'hypertension artérielle sont établies par une association compétente dans ce domaine particulier. Ainsi, le programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) de 2010, qui fait maintenant partie d'Hypertension Canada, une organisation vouée à l'hypertension, a établi des recommandations qui sont la référence en matière de prise en charge de l'hypertension. Ce programme est rédigé suite à la concertation d'un comité d'experts regroupant des représentants de la Société canadienne d'hypertension artérielle, de Pression artérielle Canada, de l'Agence de santé publique du Canada, de la Fondation des maladies du cœur du Canada, du Collège des médecins de famille du Canada, du Conseil canadien des infirmières et infirmiers en nursing cardiovasculaire et l'Association des pharmaciens du Canada. Ce comité pluridisciplinaire a permis l'obtention de recommandations précises et pertinentes que nous allons développer [PECH 2010]. D'autre part, au niveau national, l'HAS a publié en 2005 des recommandations concernant la prise en charge du patient hypertendu qui sont en accord avec celles du PECH [HAS 2005].

Ainsi, il s'agit tout d'abord d'établir un diagnostic précis de l'hypertension artérielle. En effet, de nombreuses situations peuvent provoquer une hausse de la pression artérielle et les biais sont nombreux. C'est pourquoi le PECH a édicté une procédure de dépistage bien précise à partir de laquelle le thérapeute pourra établir un diagnostic de l'hypertension artérielle (Figure 30).

Une fois que le diagnostic de l'hypertension est bien établi, la prise en charge thérapeutique sera axée sur deux plans. Comme dans l'obésité et le diabète, il y aura tout d'abord une mise en place de règles hygiéno-diététiques qui sont indispensables et devront être maintenues tout au long de la prise en charge. Ces règles hygiéno-diététiques seront développées dans le dernier chapitre de cet exposé. Selon les chiffres tensionnels et les facteurs de risques concomitants, le patient devra être réévalué sur le plan tensionnel 3 à 6 mois après la mise en place de ces mesures hygiéno-diététiques (6 mois pour une pression

artérielle comprise entre 140-159/90-99 mmHg sans facteur de risque associé et 3 mois pour des chiffres tensionnels compris entre 160-179/100-109 mmHg ou entre 140-159/90-99 mmHg avec 1 à 2 facteurs de risques cardiovasculaires associés). Après ce délai, si l'objectif tensionnel n'est pas atteint, l'HAS recommande de débiter un traitement médicamenteux [HAS 2005].

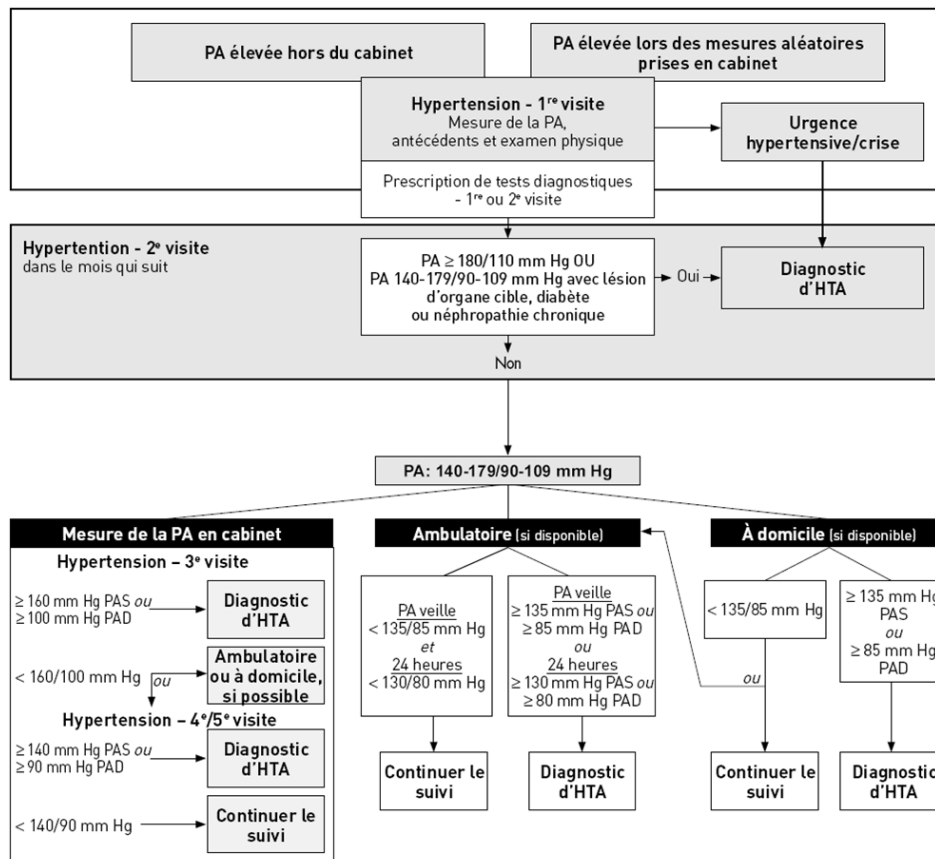


Figure 30 : Évaluation et diagnostic de l'hypertension [PECH 2010].

PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HTA : hypertension artérielle.

IV-2-3-2. Les thérapeutiques médicamenteuses antihypertensives

L'hypertension est une pathologie connue depuis plusieurs décennies déjà, et l'arsenal thérapeutique dans ce domaine est aujourd'hui très riche. Ainsi, le clinicien pourra choisir la thérapeutique la mieux adaptée au profil pathologique de chaque patient. Les objectifs d'un traitement anti-hypertenseur seront d'abaisser les chiffres tensionnels en dessous de 140 mmHg pour la pression artérielle systolique (PAS) et 90 mmHg pour la pression artérielle diastolique (PAD). En revanche, chez le patient diabétique, l'objectif tensionnel sera une pression artérielle < 130/80 mmHg, de même que chez le patient insuffisant rénal [HAS 2005].

IV-2-3-2-1. Classification des antihypertenseurs

Ainsi, le tableau 21 regroupe les différentes classes de médicaments disponibles à la fin de l'année 2010 pour traiter l'hypertension. Chacune de ces classes possède des sous-classes avec des particularités propres et parmi lesquelles le thérapeute pourra établir un choix. De plus, plusieurs molécules citées dans ce tableau entrent dans la composition de spécialités en association avec un autre principe actif pour obtenir une action synergique des différentes classes sur l'hypertension. Par exemple on peut retrouver du bisoprolol avec de l'hydrochlorothiazide dans LODOZ®, de l'amlodipine avec du valsartan et de l'hydrochlorothiazide dans EXFORGE®, etc. [Vidal 2010].

Tableau 21 : Classification des antihypertenseurs [Vidal 2010].

Classe pharmacologique	Mécanisme d'action	Principes actifs
Diurétiques	Inhibent la réabsorption du Na ⁺ urinaire, relâchement des muscles lisses vasculaires	Furosémide, spironolactone, hydrochlorothiazide ...
β-bloquants	Antagonistes des récepteurs β ₁ cardiaques : ↳ débit sanguin ; des récepteurs β ₁ rénaux : ↳ taux de rénine donc d'angiotensine II et d'aldostérone = ↳ des résistances périphériques	Acébutolol, aténolol, bisoprolol, propranolol ...
Inhibiteurs calciques	Molécules à tropisme vasculaire : ↳ l'entrée de Ca ²⁺ = vasodilatation	Nicardipine, amlodipine, félodipine ...
	Molécules à tropisme cardiaque : ↳ l'entrée de Ca ²⁺ = ↳ la fréquence cardiaque	Diltiazem, vérapamil
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion	↳ la production d'angiotensine II	Captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril ...
ARAI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Empêchent les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II par antagonisme de ses récepteurs	Candésartan, irbésartan, losartan ...
Antihypertenseurs d'action centrale	Agonistes α ₂ et/ou I ₁ : ↳ tonus sympathique et ↗ tonus vagal	Clonidine, moxonidine, rilménidine ...
Vasodilatateurs directs	Antagonistes des récepteurs adrénergiques α ₁ : ↳ vasoconstriction.	Prazosine, urapidil ...
Inhibiteur de la rénine	Inhibe l'enzyme rénine donc réduit les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II vasoconstrictrices	Aliskiren

IV-2-3-2-2. Choix du traitement approprié

Devant le nombre de spécialités présentes sur le marché du traitement de l'hypertension, le clinicien devra orienter sa stratégie thérapeutique en tenant compte des spécificités de chaque patient. L'HAS précise qu'en cas d'hypertension artérielle essentielle non compliquée, les cinq classes d'antihypertenseurs majeurs (les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) peuvent être proposées en première intention au regard du bénéfice qu'elles ont montré sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'hypertension artérielle. Cependant, la monothérapie initiale devra être établie en tenant compte :

- des indications préférentielles de certaines classes dans des situations cliniques particulières ;
- de l'efficacité et de la tolérance des médicaments déjà pris par le patient ;
- de l'existence de comorbidités pouvant justifier ou contre-indiquer certains antihypertenseurs ;
- du coût du traitement et de sa surveillance, en sachant que le diurétique thiazidique fait partie des classes dont le coût journalier est le plus faible [HAS 2005].

L'HAS a élaboré des recommandations établissant une stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux de l'hypertension (Figure 31).

Ainsi, selon ce schéma, chaque situation clinique particulière peut être envisagée. Par exemple, si le patient hypertendu présente également un diabète, on pourra choisir en première intention parmi les IEC, les ARAII, les diurétiques thiazidiques ou les inhibiteurs calciques pyridiniques à action de longue durée, avec une légère préférence pour les diurétiques thiazidiques qui semblent les plus efficaces en terme de réduction du risque cardiovasculaire [Dussol 2006]. En effet, les bêta-bloquants ne sont pas adaptés dans ce cas car ils peuvent masquer les signes d'une hypoglycémie et cela peut avoir de graves conséquences pathologiques [PECH 2010]. Dans tous les cas, l'HAS recommande un contrôle tensionnel strict chez le patient diabétique, qui doit être inférieur à 130 /80 mmHg [Halimi 2006b]. De plus, il est recommandé de choisir en première intention chez les diabétiques hypertendus présentant une microalbuminurie un IEC ou un ARAII, car ces derniers sont les seuls à avoir montré un effet néphroprotecteur [Turnbull 2003 ; Brenner 2001 ; HAS 2005].

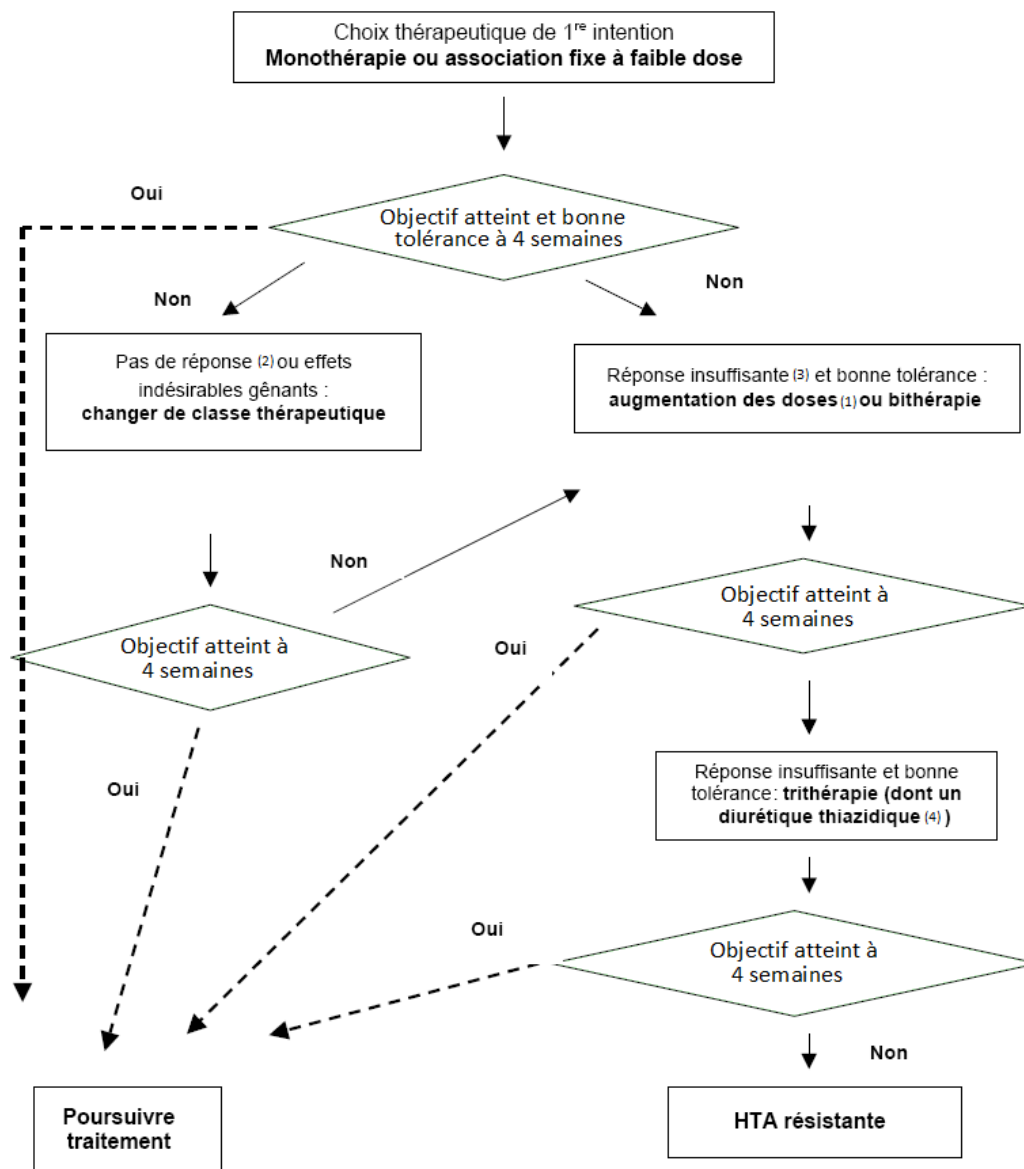


Figure 31 : Stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux [D'après HAS 2005].

HTA : hypertension artérielle ; (1) : augmentation des doses, recommandée en fonction du profil de tolérance du traitement et selon les classes thérapeutiques car cette augmentation n'entraîne pas systématiquement d'augmentation de l'efficacité ; (2) : absence de réponse, c'est-à-dire une baisse de la pression artérielle systolique < 10% de celle initiale ; (3) : réponse insuffisante, c'est-à-dire une baisse de la pression artérielle systolique > 10% de celle initiale mais avec persistance d'une pression artérielle au-dessus des objectifs tensionnels ; (4) : hormi en cas d'insuffisance rénale.

L'European society of hypertension (ESH) et l'European society of cardiology (ESC) ont édicté des recommandations particulières selon les situations cliniques associées à l'hypertension (Tableau 22) [Mancia 2007].

Tableau 22 : Choix du traitement antihypertenseur selon l'European society of hypertension et l'European society of cardiology [D'après Mancia 2007] .

Indications spécifiques	Classes thérapeutiques préférentielles
Sujet âgé, hypertension systolique	Diu thiazidiques, I Ca
Diabète	IEC ou ARAII
Syndrome métabolique	IEC, ARAII, I Ca
Grossesse	Méthylodopa, I Ca, BB
Patients noirs	Diu thiazidiques, I Ca
Cardiopathie post-IDM	IEC (ou ARAII si intolérant), BB
Angor	BB, I Ca
Insuffisance cardiaque systolique	Diu, IEC, ARAII, BB, Anti-aldostérone (aux stades III et IV de la NYHA)
Micro-albuminurie	IEC, ARAII
Insuffisance rénale	IEC, ARAII
Hypertrophie ventriculaire gauche	IEC, ARII, I Ca
Fibrillation auriculaire permanente	BB, I Ca bradycardisant
Fibrillation auriculaire récidivante	ARAII, IEC
Antécédents d'AVC	Tous les anti-HTA

AVC : accident vasculaire cérébral ; ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; BB : β -bloquants ; Diu : Diurétiques ; I Ca : inhibiteurs calciques ; IDM : infarctus du myocarde ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; NYHA : New-York heart association.

Par ailleurs, le PECH souligne l'utilité et l'efficacité éprouvées des IEC et des ARAII, car elles les recommandent pour le traitement initial dans des circonstances cliniques très variées (Tableau 23). Ces recommandations sont basées sur les résultats d'études cliniques qui démontrent l'utilité de ces actifs dans le traitement de l'hypertension dans chacune de ces circonstances. De plus, les experts du PECH recommandent la prescription des IEC à la plupart des patients atteints de cardiopathie ischémique, quelle que soit leur pression artérielle.

Cependant, malgré des recommandations très précises concernant le choix de la monothérapie initiale, un traitement d'association est souvent nécessaire pour abaisser la pression artérielle à la valeur cible, surtout en situation de diabète, et dans ce dernier cas on inclura systématiquement un diurétique thiazidique dans l'association anti-hypertensive. Ainsi, si un patient présente une pression artérielle systolique initiale supérieure de 20 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure de 10 mmHg ou plus à la pression artérielle

cible, le PECH préconise une bithérapie initiale, cette recommandation étant fondée en partie sur les résultats de l'étude ADVANCE [Patel 2007].

Tableau 23 : Circonstances cliniques dans lesquelles les IEC ou les ARAII sont les agents recommandés pour le traitement initial [PECH 2010].

Circonstances cliniques	IEC	ARAI
Hypertension sans autre indication formelle	✓	✓
Hypertensions systolique isolée sans autre indication formelle		✓
Diabète s'accompagnant d'une néphropathie	✓	✓
Diabète sans néphropathie	✓	✓
Cardiopathie ischémique	✓	✓
IDM récent	✓	✓ [°]
Dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche	✓	✓ [°]
Maladie cérébrovasculaire	✓ ^{°°}	
Hypertrophie ventriculaire gauche	✓	✓
Néphropathie chronique non diabétique	✓	✓ [°]
[°] Lorsque l'IEC n'est pas toléré ^{°°} En association avec un diurétique thiazidique		

IDM : infarctus du myocarde ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Par ailleurs, l'HAS recommande préférentiellement certaines associations telles qu'un β -bloquant et un diurétique thiazidique, un diurétique thiazidique et un IEC ou ARA-II, un β -bloquant et un inhibiteur calcique de type dihydropiridine, un inhibiteur calcique et un IEC ou un ARA-II, ou encore un inhibiteur calcique et un diurétique thiazidique (Figure 32).

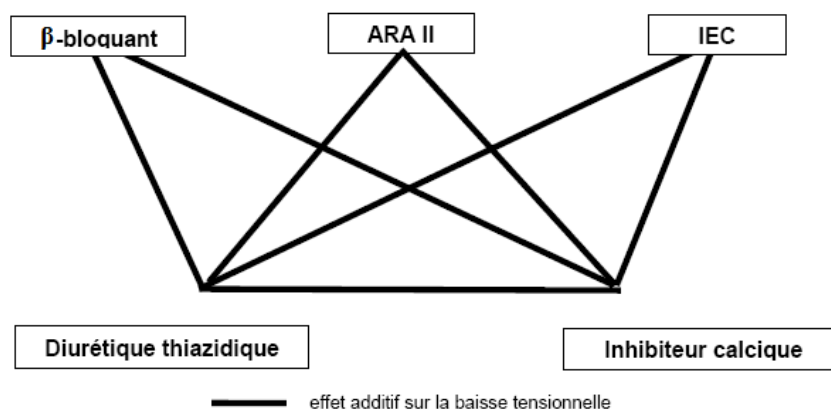


Figure 32 : Association des classes thérapeutiques favorisant la baisse tensionnelle [HAS 2005].

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étape ultérieure est le recours à une trithérapie antihypertensive qui devra inclure un diurétique thiazidique. Les autres classes d'antihypertenseurs (α -bloquants et antihypertenseurs centraux) n'ont pas démontré d'efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et ne sont pas recommandées mais pourront cependant aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables, d'hypertension rebelle, ou à compter du stade de trithérapie [HAS 2005].

IV-2-3-3. Caractéristiques des principales classes thérapeutiques d'antihypertenseurs

IV-2-3-3-1. Les diurétiques

Les diurétiques agissent au niveau du néphron, unité de base du parenchyme rénal, en modulant les transferts d'eau et d'électrolytes. Cette entité est composée de différentes parties qui jouent chacune un rôle dans l'élimination et la réabsorption des ions et de l'eau (Figure 33). Ainsi, les différentes classes de diurétiques bloqueront certains mécanismes afin d'augmenter la diurèse. Par ailleurs, les diurétiques sont donc classés selon leur site et leur mécanisme d'action (Tableau 24).

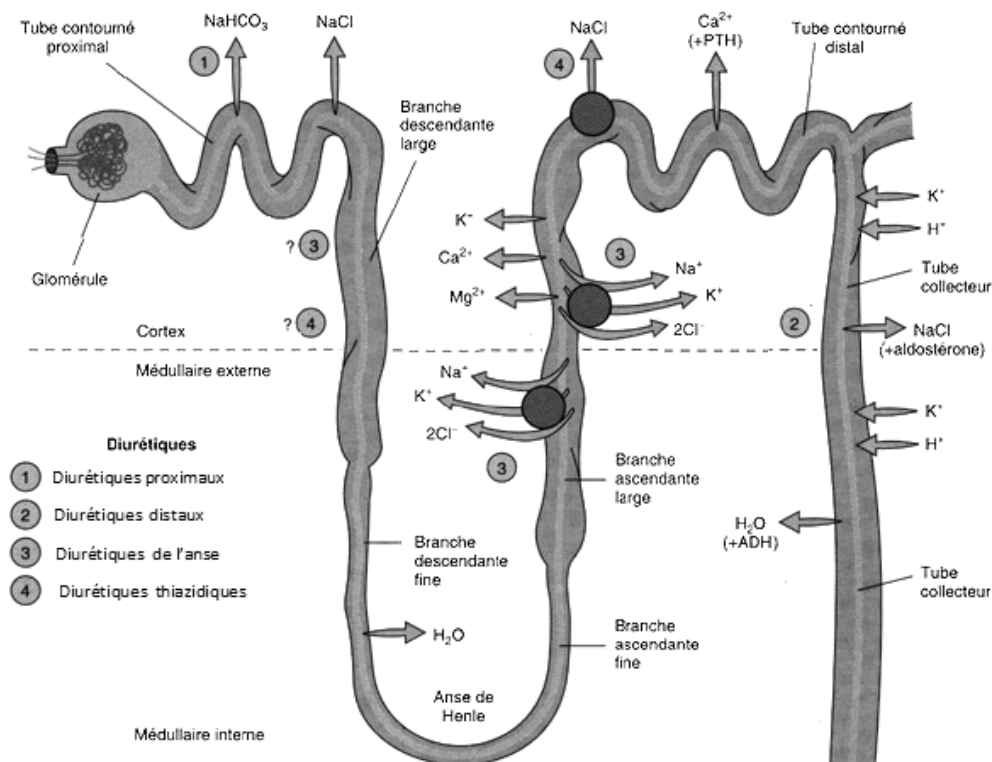


Figure 33 : Sites d'action des diurétiques [D'après Lechat 2006].

ADH : hormone antidiurétique.

Tableau 24 : Classification des diurétiques [Vidal 2010].

Classes de diurétiques	Mode d'action	Spécialités
Proximaux	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	acétazolamide DIAMOX® dorzolamide TRUSOPT®
De l'anse	Inhibiteurs de la réabsorption de Na ⁺ dans la branche ascendante de l'anse de Henlé	furosémide LASILIX® bumétanide BURINEX® pirétanide EURELIX®
Thiazidiques et apparentés	Inhibiteurs de la réabsorption de Na ⁺ sur la partie proximale du tube distal	hydrochlorothiazide ESIDREX® indapamide FLUDEX® ciclétanine TENSTATEN®
Épargneurs de potassium	Action anti-aldostérone : inhibition de l'échange Na ⁺ /K ⁺ au niveau distal	spironolactone ALDACTONE®, SPIROCTAN® canrénone SOLUDACTONE® éplérénone INSPIRA® amiloride MODAMIDE®

On distingue donc quatre classes de diurétiques :

- les diurétiques proximaux : ce sont des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide DIAMOX®) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils sont peu utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et seront notamment indiqués dans la crise de glaucome ou pour amorcer une diurèse forcée ;

- les diurétiques de l'anse : ce sont des sulfamides tels que le furosémide (Lasilix®), le bumétanide (Burinex®) ou le pirétanide (Eurelix®). Ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henlé favorisant ainsi l'élimination de l'eau, de sodium mais également de chlore et de potassium (Tableau 25) ;

Tableau 25 : Caractéristiques des diurétiques de l'anse de Henlé.

Diurétiques de l'anse			
Caractéristiques pharmacologiques	Action Salidiurétique	↘ réabsorption Na ⁺ et Cl ⁻	Utilisation possible en URGENCE dans l'OAP
		Rapide et puissante, PEU MANIABLE	
	Action hémodynamique	↘ pression capillaire pulmonaire ↗ capacité de stockage veineux	
	Actifs si insuffisance rénale	↗ le flux sanguin rénal	Activité conservée chez le sujet âgé
Effets indésirables	Hyponatrémie, hypovolémie	Syndrome confusionnel, Hypotension orthostatique	Surveillance biologique : ionogramme sanguin, glycémie, uricémie
	Hypokaliémie	Troubles cardiaques	
	Hypersensibilité	Réactions cutanées	
	Hyperuricémie		
	Hyperglycémie		
Contre-indications	Désordres électrolytiques non corrigés, obstacles sur les voies urinaires (pour les formes injectables), hypovolémie, déshydratation, hypersensibilité aux sulfamides		

OAP : œdème aigu du poumon.

- les diurétiques thiazidiques et apparentés : ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc aussi des sulfamides : hydrochlorothiazide (Esidrex®), chlortalidone (Hygroton®), indapamide (Fludex®), etc. Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment cortical de dilution (Tableau 26) ;

Tableau 26 : Spécificités des diurétiques thiazidiques et apparentés.

Diurétiques thiazidiques et apparentés			
Caractéristiques pharmacologiques	Action Salidiurétique	↘ réabsorption Na ⁺ et Cl ⁻	
		Longue et modérée, FACILEMENT MANIABLE	
	Action hémodynamique	↘ résistances vasculaires périphériques	
	Fonction rénale normale ou peu altérée	À éviter chez le sujet âgé	
Effets indésirables	Hyponatrémie, hypovolémie	Syndrome confusionnel, Hypotension orthostatique	Surveillance biologique : ionogramme sanguin, glycémie, uricémie, bilan lipidique
	Hypokaliémie	Troubles cardiaques	
	Hypersensibilité	Réactions cutanées	
	Hyperuricémie		
	Hyperglycémie		
	Hyperlipidémie		
Contre-indications	Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30mL/min), hypersensibilité aux sulfamides, hyperlipidémie sévère		

- les diurétiques distaux ou épargneurs de potassium : ils regroupent l'amiloride (Modamide®) et les antialdostérones, spironolactone (Aldactone®), éplérènone (Inspra®). Ils ont en commun de s'opposer à l'échange Na⁺/K⁺ au niveau distal, favorisant ainsi l'élimination d'eau et de sodium sans perte de potassium (Tableau 27).

Tableau 27 : Caractéristiques des diurétiques épargneurs de potassium.

Diurétiques épargneurs de potassium		
Caractéristiques pharmacologiques	Action anti-aldostérone (directe ou non)	↘ réabsorption Na ⁺ , ↗ la réabsorption du K ⁺
		Action peu puissante, utilisés en association
	Action hémodynamique	↘ résistances vasculaires périphériques
	Fonction rénale normale ou peu altérée	À éviter chez le sujet âgé
Effets indésirables	Hyperkaliémie	Risque de fibrillation ventriculaire
	Troubles gastro-intestinaux	
	Troubles psychiques mineurs	
	Lithiases urinaires (triamtérène)	
	Spironolactone	Chez l'homme : gynécomastie, impuissance Chez la femme : dysménorrhée, mastodynie
Contre-indications	Hypersensibilité, hyperkaliémie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30mL/min)	

Chaque classe possède donc des propriétés thérapeutiques spécifiques qui permettront au clinicien d'agir sur les différents sites d'action au niveau du néphron pour faire baisser efficacement la pression artérielle du patient hypertendu. Le thérapeute aura également à sa disposition de nombreuses spécialités associant d'autres antihypertenseurs aux diurétiques (Tableau 28).

Tableau 28 : Classification des médicaments antihypertenseurs contenant des principes actifs diurétiques en association.

Associations de diurétiques	Synergie d'action de plusieurs diurétiques	spironolactone + altizide : ALDACTAZINE®, SPIROCTAZINE® amiloride + HCTZ : MODURÉTIC® méthyclothiazide + triamtèreène : ISOBAR® triamtèreène + HCTZ : PRESTOLE® furosémide + amiloride LOGIRÈNE® furosémide + spironolactone ALDALIX®
Associations de diurétiques et d'autres anti-hypertenseurs	Associations à base d'HCTZ	+ quinapril : ACUILIX®, KORETIC® + bénazépril : BRIAZIDE® + captopril : CAPTEA®, ECAZIDE® + zofénopril calcium : ZOFENILDUO® + énalapril : CO-RENITEC® + lisinopril : PRINZIDE®, ZESTORETIC® + ramipril : COTRIATEC® + fosinopril : FOZIRETIC® + olméésartan médoxomil : ALTEISDUO®, CoOLMETEC® + irbésartan : COAPROVEL® + candésartan cilexetil : COKENZEN®, HYTACAND® + losartan : FORTZAAR®, HYZAAR® + valsartan : COTAREG®, NISISCO® + éprosartan : COTEVETEN® + telmisartan : MICARDISPLUS®, PRITORPLUS® + amlodipine + valsartan : EXFORGE HCT® + nébivolol : CONÉBILOX®, TEMERITDUO® + bisoprolol : LODOZ®, WYTENS® + amiloride + timolol : MODUCREN® + aliskiren : RASILEZ HCT®
	Autres associations	bendrofluméthiazide + méprobamate + médroxyprogestérone : PRÉCYCLAN® bendrofluméthiazide + réserpine : TENSIONORME® indapamide + périndopril arginine : PRETERAX®, BIPRETERAX® clopamide + pindolol : VISKALDIX® chlortalidone + métoprolol : LOGROTON® chlortalidone + atémolol : TÉNORETIC® chlortalidone + oxprénolol : TRASITENSINE®

HCTZ : hydrochlorothiazide.

Enfin, le tableau 29 résume les principales interactions médicamenteuses que l'on peut retrouver dans le cadre d'un traitement de l'hypertension par des diurétiques.

Tableau 29 : Principales interactions médicamenteuses avec les diurétiques.

Classe de diurétiques	Associations	Degré d'interaction
Diurétiques de l'anse, thiazidiques	Lithium	Association déconseillée
	Médicament torsadogènes	
	AINS	
Diurétiques épargneurs de K ⁺	Sels de K ⁺	Association contre-indiquée
	Médicaments hyperkaliémiants *	

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; * : cf. Tableau 30.

Tableau 30 : Rappel : les médicaments hypo et hyperkaliémiants.

Médicaments hyperkaliémiants	Médicaments hypokaliémiants
Diurétiques hyperkaliémiants	Diurétiques hypokaliémiants
Sels de potassium	Laxatifs stimulants
Éplérénone (Inspra®)	Corticoïdes (au long cours)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Tétracosactide SYNACTHÈNE®
ARAII	Amphotéricine B (en IV)
Ciclosporine	

ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

IV-2-3-3-2. Les bêtabloquants

Cette classe tient une place importante au sein de l'arsenal thérapeutique cardiovasculaire de part son intérêt démontré dans le traitement de pathologies telles que l'hypertension, les troubles du rythme, l'insuffisance coronaire ou l'insuffisance cardiaque.

IV-2-3-3-2-1. Caractéristiques et principes actifs

Leur principale action réside dans le blocage de la stimulation adrénergique des récepteurs β . Selon les molécules de cette classe, cette action se situera au niveau des deux types de récepteurs β ($\beta 1$ et $\beta 2$), soit préférentiellement au niveau des récepteurs $\beta 1$ et on parlera alors de molécules cardio-sélectives. Par ailleurs, certains β -bloquants sont des agonistes partiels des récepteurs β , c'est à dire qu'ils vont se fixer sur le récepteur β -adrénergique et le stimuler faiblement. L'activité agoniste partielle est appelée activité sympathomimétique intrinsèque.

Cependant, c'est la propriété bloquante des récepteurs $\beta 1$ adrénergiques qui est recherchée en thérapeutique. La sélectivité $\beta 1$ limite les effets indésirables (liés au blocage des $\beta 2$ et α) sur la relaxation bronchique, la vasorelaxation périphérique ainsi qu'au niveau métabolique (régulation glycémique). En effet, bien que seul l'effet antagoniste des $\beta 1$

cardiaques soit recherché, le traitement par β -bloquant occasionnera toujours, de façon plus ou moins importante, des effets sur les autres récepteurs sympathiques de l'organisme (Tableau 31).

Tableau 31 : Localisations des récepteurs du système nerveux sympathique.

Organes		Effets d'une stimulation sympathique	
		Action	Récepteurs
Œil	Muscles ciliaires	Relâche	β
Cœur	Nœud sinusal, Foyer arythmogènes ectopiques, Contractilité	Accélère Accélère Augmente	β_1, β_2 β_1, β_2 β_1, β_2
Vaisseaux sanguins	Peaux, vaisseaux splanchniques Vaisseaux des muscles squelettiques	Contracte Relâche	α β_2
Poumons	Muscles lisses bronchiolaires	Relâche	β_2
Tractus gastro-intestinal	Muscles lisses des parois Muscles lisses des sphincters	Relâche Contracte	α_2, β_2 α_1
Appareil génital	Muscles lisses de la paroi vésicale Muscles lisses sphinctériens Muscles lisses de l'utérus gravide Pénis, vésicules séminales	Relâche Contracte Relâche Éjaculation	β_2 α_1 β_2 α
Peau	Muscles lisses pilo-moteurs Glandes sudoripares	Contracte Augmente	α α
Fonctions métaboliques	Foie Foie Cellules graisseuses Rein	Néoglucogenèse Glycogénolyse Lipolyse Libération de rénine	β_2, α β_2, α β_3 β_1

On classera donc les β -bloquants selon leur cardio-sélectivité, mais également selon leur activité sympathomimétique intrinsèque (Tableau 32).

Tableau 32 : Classification des β -bloquants [Vidal 2010].

Caractéristiques		Principes actifs et spécialités
Non sélectifs (β_1 - et β_2 -)	Avec ASI	oxprénolol TRASICOR®
		pindolol VISKEN®
		cartéolol MIKELAN®
	Sans ASI	propranolol AVLOCARDYL®
		timolol TIMACOR®
		nadolol CORGARD®
		carvédilol KREDEX®
		sotalol SOTALLEX®
		labétalol TRANDATE®
		bétaxolol KERLONE®
tertatolol ARTEX®		
Sélectifs (β_1 -)	Avec ASI	acébutolol SECTRAL®
		céliprolol CÉLECTOL®
	Sans ASI	aténolol TÉNORMINE®
		métoprolol SELOKEN®, LOPRESSOR®
		bisoprolol CARDENSIEL®, DETENSIEL®
	nébivolol NÉBILOX®, TEMERIT®	

β_1 - et β_2 - : antagonistes des récepteurs β_1 et β_2 ; ASI : activité sympathomimétique intrinsèque.

IV-2-3-3-2-2. Mécanismes d'action

Les β -bloquants ont des effets multiples, plus ou moins marqués selon les molécules : ils réduisent la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), la contractilité myocardique (effet inotrope négatif), le débit cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique. De plus, ils limitent la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif) et s'opposent aux effets pro-arythmogènes de la stimulation β -adrénergique (effet bathmotrope négatif). Par ailleurs, ils diminuent la production de rénine par l'appareil juxta glomérulaire au niveau rénal ce qui contribue de façon importante à l'effet anti-hypertenseur.

Ainsi, leur utilisation dans le cadre d'une hypertension est possible grâce à leur action combinée permettant la baisse du débit cardiaque, la diminution de la contractilité qui entraîne une diminution du volume d'éjection, surtout à l'effort (d'où la baisse de la pression artérielle systolique), la baisse de la production de rénine ainsi qu'une éventuelle action sur le tonus sympathique qui serait diminué par une action centrale. Dans ce cadre, ils pourront être utilisés en association à d'autres molécules aux mécanismes d'action antihypertensifs complémentaires (Tableau 33).

Tableau 33 : Associations de β -bloquants et d'autres principes actifs dans le traitement de l'hypertension artérielle [Vidal 2010].

Associations de β -bloquants et d'inhibiteurs calciques	métoprolol + félodipine LOGIMAX® aténolol + nifédipine BETA ADALATE®, TÉNORDATE®
Associations de β -bloquants et de diurétiques	oxprénolol + chlortalidone TRASITENSINE® pindolol + clopamide VISKALDIX® aténolol + chlortalidone TÉNORETIC® métoprolol + chlortalidone LOGROTON® bisoprolol + hydrochlorothiazide LODOZ®, WYTENS® nébivolol + hydrochlorothiazide CONÉBILOX®, TEMERITDUO®
Association triple	timolol + amiloride + hydrochlorothiazide MODUCREN®

IV-2-3-3-2-3. Effets indésirables

Ils sont principalement dus à l'action des β -bloquants sur les autres récepteurs du système nerveux sympathique, et peuvent occasionner différentes conséquences selon les prédispositions du patient, ou selon des situations pathologiques particulières (Tableau 34).

Tableau 34 : Effets indésirables des β -bloquants.

Effets indésirables des β -bloquants		
Cas général	Réduction de la fréquence et la contractilité cardiaque	Capacités nécessaires à un effort physique limitées Récupération plus longue
	Baisse de conduction nerveuse et la bradycardie sinusale	Induction/aggravation de blocs sino-auriculaires ou auriculo-ventriculaires, bradycardie
	Effet α -bloquant	Vasoconstriction pouvant être à l'origine d'acrosyndromes (syndrome de Raynaud, etc.), refroidissement des extrémités, impuissance
Situations particulières	Diabète traité	Symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, tremblements) diminués, moins bien perçus
	Situation de choc allergique	Conséquences hémodynamiques plus importantes : la stimulation inotrope cardiaque sympathique est bloquée et empêche le maintien de la pression artérielle
	β -bloquants liposolubles	Passage dans le SNC : troubles du sommeil, cauchemars, dépressions, etc.
	Psoriasis	Aggravation des lésions : réduction de la production d'AMPc au niveau cutané

SNC : système nerveux central ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

Ces principaux effets indésirables vont conditionner les précautions d'emploi et les contre-indications de ces médicaments.

IV-2-3-3-2-4. Précautions d'emploi et contre-indications

Les β -bloquants devront être utilisés avec précautions chez les patients diabétiques au regard de leur effet d'atténuation des signes d'hypoglycémie. De plus, leur usage devra être limité en association à d'autres thérapeutiques allergisantes (contre-indiqués avec le floctafénine) ou en cas d'antécédents d'anaphylaxie à cause de leur effet hémodynamique.

Il résulte également de leurs actions diverses contre-indications :

- en cas d'asthme : ils sont contre-indiqués car ils peuvent induire ou aggraver un état asthmatique par leur action bloquante des β_2 broncho-dilatateurs ;
- en cas de bradycardie sinusale importante (inférieure à 45/min) : ils peuvent majorer celle-ci et provoquer des torsades de pointe ;
- en cas de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, le risque étant la fibrillation auriculaire ou ventriculaire ;
- en cas d'acrosyndrome préexistant : les patients présentant un syndrome de Raynaud par exemple verraient leurs symptômes très aggravés par blocage des récepteurs α , de même qu'en cas d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs.

Auparavant, une des contre-indications concernait les patients insuffisants cardiaques car il existe un risque de décompensation lors d'administration de fortes doses de β -bloquants. Cependant, de récentes études ont démontré que l'administration de doses progressivement croissantes de β -bloquants étaient bien tolérées par ces patients mais qu'en plus ces thérapeutiques amélioraient le pronostic de la maladie en antagonisant les effets toxiques cardiaques de la stimulation sympathique chronique inhérente à cette pathologie. Ainsi, certains β -bloquants ont trouvé une indication dans l'insuffisance cardiaque stable (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol).

IV-2-3-3-3. Les inhibiteurs calciques

IV-2-3-3-3-1. Caractéristiques et mécanisme d'action

Cette classe thérapeutique regroupe des molécules capables de bloquer les canaux calciques voltage dépendants de type L prédominants au niveau du muscle cardiaque et des fibres lisses (par opposition aux canaux de type N présents sur les neurones et de type T présents au niveau des glandes sécrétrices). Ce blocage induit une réduction de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires cardiaques lors du potentiel d'action. Ceci réduit alors la contractilité et ralentit la conduction auriculo-ventriculaire (Figure 34).

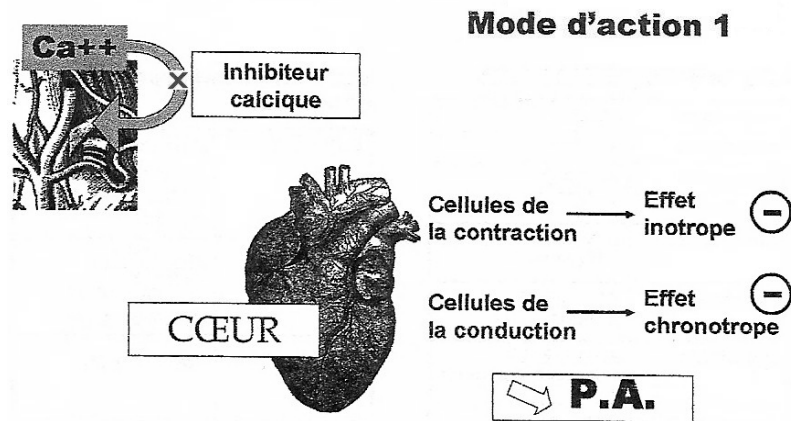


Figure 34 : Premier mécanisme d'action des inhibiteurs calciques [D'après Buxeraud 2008].

PA : pression artérielle.

Au niveau du nœud sinusal, ce blocage des canaux calciques favorise une réduction de l'automatocité sinusale occasionnant une baisse de la fréquence cardiaque. Leurs actions au niveau cardiaque sont donc inotrope, dromotrope et chronotrope négatives.

Par ailleurs, leur action sur les fibres vasculaires provoque la relaxation des muscles lisses et donc une baisse des résistances artérielles permettant une réduction de la pression artérielle (Figure 35). Cette baisse entraîne alors une stimulation sympathique réflexe et une stimulation du système rénine angiotensine par des mécanismes compensateurs. De plus, bien que les autres fibres lisses de l'organisme soient moins sensibles aux antagonistes calciques que les fibres vasculaires, une relaxation peut être mise en évidence au niveau bronchique, gastro-intestinal et utérin.

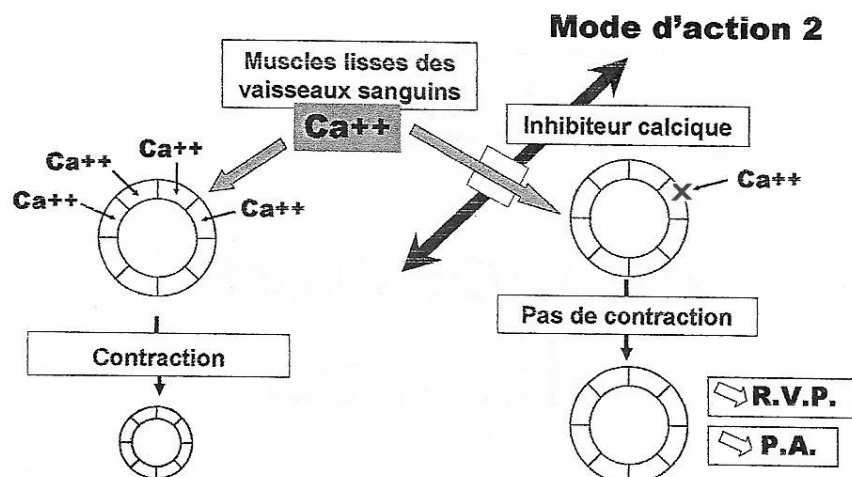


Figure 35 : Second mécanisme d'action des inhibiteurs calciques [D'après Buxeraud 2008].

RVP : résistances vasculaires périphériques ; PA : pression artérielle.

IV-2-3-3-2. Classification des inhibiteurs calciques

On distingue deux profils d'antagonistes calciques, selon que leur effet vasculaire ou cardiaque est prédominant. Ceci dépend de l'affinité plus importante de la molécule pour les canaux calciques vasculaires ou cardiaques (Tableau 35).

Ainsi, les dihydropyridines auront une affinité essentiellement vasculaire, favorisant la vasodilatation périphérique et donc la baisse de la pression artérielle. Le diltiazem et le vérapamil auront quant à eux une action mixte à la fois sur les canaux calciques cardiaques et les muscles lisses vasculaires et aideront à la réduction tensionnelle en réduisant le débit cardiaque et en permettant une certaine vasodilatation périphérique (moindre que celle engendrée par les dihydropyridines). Enfin, le bépridil est également un inhibiteur calcique mais son usage sera réservé à l'insuffisance coronarienne car il réduit le travail cardiaque.

Tableau 35 : Classification des inhibiteurs calciques [Vidal 2010].

Sous-classes	Caractéristiques	Principes actifs et spécialités
Dihydropyridines	Action vasculaire prédominante mais effets sympathomimétiques réflexes : chronotropes +, inotropes +	Amlodipine AMLOR® Féلودipine FLODIL® Isradipine ICAZ® Lacidipine CALDINE® Lercanidipine LERCAN®, ZANIDIP® Manidipine IPERTEN® Nicardipine LOXEN® Nifédipine ADALATE®, CHRONADALATE® Nitrendipine NIDREL®, BAYPRESS®
Phenyl-alkylamines	Action mixte, vasculaire et cardiaque, effets sympathomimétiques réflexes moindres	Diltiazem TILDIEM®
Benzothiazépinés	Action préférentiellement cardiaque	Vérapamil ISOPTINE®
Autre inhibiteur calcique	Non sélectif, indiqué dans l'insuffisance coronarienne	Bépridil UNICORDIUM®

IV-2-3-3-3. Effets indésirables

Ils sont inhérents au mode d'action des inhibiteurs calciques (Tableau 36).

Tableau 36 : Principaux effets indésirables des inhibiteurs calciques [Vidal 2010].

Dihydropyridines	Liés à la vasodilatation	Flushs, céphalées, vertiges, hypotension, œdème des membres inférieurs
	Effets sympatho-mimétiques réflexes	Palpitations
Nifédipine	Risque de gingivites	
Diltiazem	Bradycardie, mêmes effets que les dihydropyridines, mais d'intensité moindre.	
Vérapamil	Bradycardie, constipation par relâchement des fibres lisses	

Les effets indésirables de ces molécules rendent leur utilisation en monothérapie délicate. C'est pourquoi elles seront la plupart du temps utilisées en association avec un β -bloquant ou un IEC qui auront une action complémentaire et on parlera alors d'associations synergiques (Figure 36).

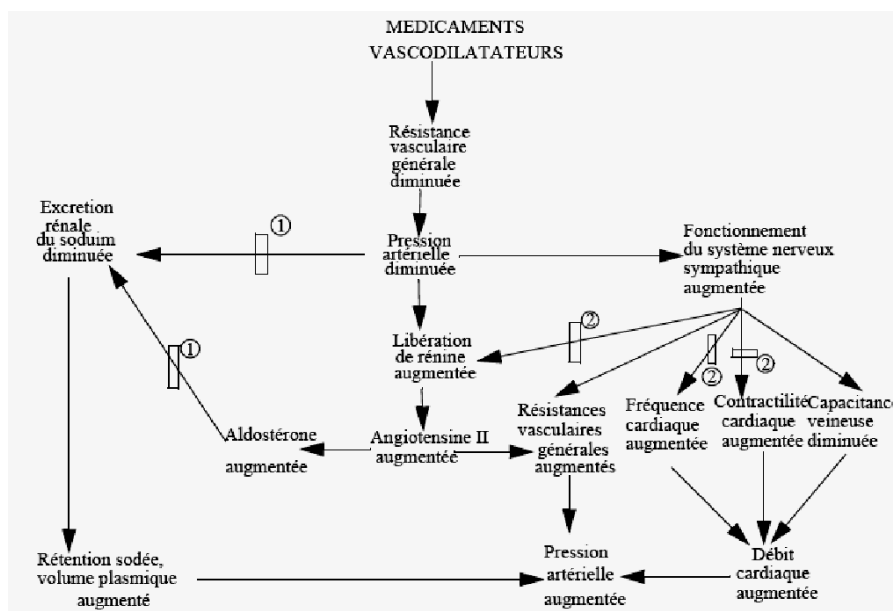


Figure 36 : Réponses compensatrices à l'action des vasodilatateurs.

1 : Effets bloqués par les diurétiques ; 2 : Effets bloqués par les β -bloquants.

Il existe ainsi différentes spécialités qui contiendront un inhibiteur calcique et un autre antihypertenseur afin de compenser ces réactions physiologiques (Tableau 37).

Tableau 37 : Associations d'inhibiteurs calciques et d'autres molécules antihypertensives [Vidal 2010].

Associations d'inhibiteurs calciques et de β -bloquants	félodipine + métoprolol LOGIMAX® nifédipine + atémolol BETA ADALATE®, TÉNORDATE®
Associations d'inhibiteurs calciques et d'IEC	amlodipine + périndopril COVERAM® lercanidipine + énalapril LERCAPRESS®, ZANEXTRA® vérapamil + trandolapril TARKA LP®
Associations d'inhibiteurs calciques et d'ARAI	amlodipine + olmé sartan médoxomil AXELER®, SEVIKAR® amlodipine + valsartan EXFORGE®
Association triple	amlodipine + valsartan + hydrochlorothiazide EXFORGE HCT®

De plus, le port de bas ou de chaussettes de contention pourra être conseillé au patient afin de limiter la stagnation veineuse et l'œdème au niveau des membres inférieurs, ainsi que la tachycardie réflexe. Cette technique de contention, peu contraignante et non médicamenteuse, peut être un outil utile au thérapeute et un conseil officinal judicieux pour le pharmacien dans l'amélioration du confort du patient.

Enfin, bien que ces molécules induisent beaucoup d'effets indésirables, il n'existe que peu de contre-indications à leur utilisation, à savoir une hypersensibilité, une insuffisance cardiaque décompensée, l'infarctus du myocarde aigu et l'angor instable. Elles restent de ce fait une thérapeutique majeure dans le traitement de l'hypertension artérielle.

IV-2-3-3-4. Les IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ces molécules sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion, enzyme responsable de la dégradation de l'angiotensine I en angiotensine II (peptide actif) et de la bradykinine en peptides inactifs.

IV-2-3-3-4-1. Caractéristiques et mécanisme d'action

En effet, l'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur et il stimule la libération d'aldostérone par la cortico-surrénale favorisant ainsi la rétention hydro-sodée impliquée dans l'hypertension. Par ailleurs, les IEC inhibent la libération de noradrénaline induite par l'angiotensine II (effet pré-synaptique), et l'effet de stimulation de la croissance cellulaire et de la production de collagène par les fibroblastes.

Concernant la bradykinine, il s'agit d'une hormone ayant des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production de NO et de prostaglandines vasodilatatrices. Ces effets sont donc en faveur d'une baisse de la pression artérielle et seront favorisés par les IEC. Ainsi, l'action des IEC sur la pression artérielle se fait par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques (Figure 37).

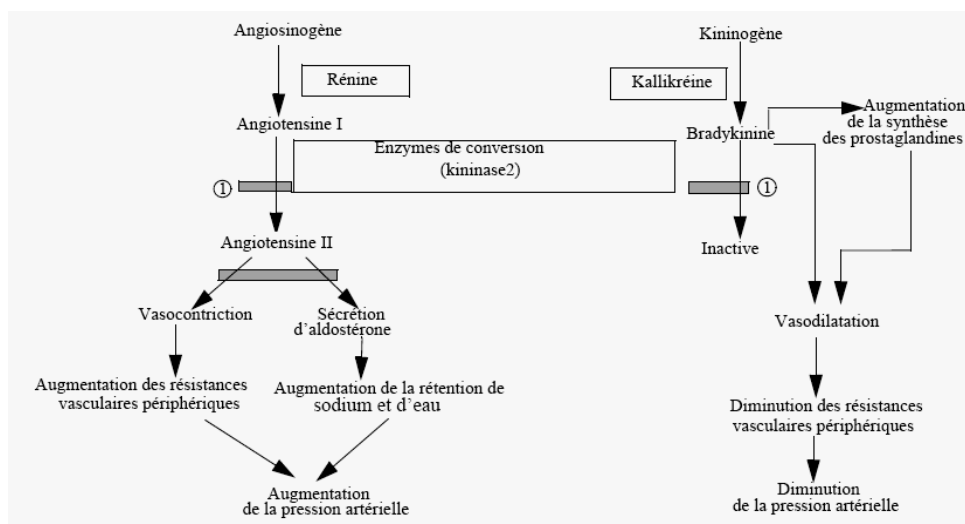


Figure 37 : Sites d'action des IEC.

1 : sites d'action des IEC.

IV-2-3-3-4-2. Principes actifs et spécialités

Les spécialités contenant des IEC sont nombreuses, et ils seront souvent associés à d'autres principes actifs anti-hypertenseurs au sein des spécialités (Tableau 38). Ils sont regroupés en une seule classe et constituent un atout thérapeutique de choix pour le clinicien.

Tableau 38 : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : principes actifs et spécialités [Vidal 2010].

DCI	Spécialités	Associations
Bénazépril	BRIEM®, CIBACÈNE®	
Captopril	LOPRIL®, CAPOTEN®	+ hydrochlorothiazide CAPTEA®, ECAZIDE®
Cilazapril	JUSTOR®	
Enalapril	RENITEC®	+ hydrochlorothiazide CO-RENITEC® + lercanidipine LERCAPRESS®, ZANEXTRA®
Fosinopril	FOZITEC®	+ hydrochlorothiazide FOZIRETIC®
Imidapril	TANATRIL®	
Lisinopril	PRINIVIL®, ZESTRIL®	+ hydrochlorothiazide ZESTORETIC®
Moexipril	MOEX®	
Périndopril	COVERSYL®	+ indapamide PRETERAX®, BIPRETERAX® + amlodipine COVERAM®
Quinapril	ACUITEL®, KOREC®	+ hydrochlorothiazide ACUILIX®, KORETIC®
Ramipril	TRIA TEC®	+ hydrochlorothiazide COTRIATEC®
Trandolapril	ODRIK®	+ vérapamil TARKA LP®
Zofénopril	ZOFENIL®	+ hydrochlorothiazide ZOFENILDUO®

DCI : dénomination commune internationale.

IV-2-3-3-4-3. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent et le plus gênant est sans aucun doute la toux. Elle est très irritante et résulte de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Elle impose souvent l'arrêt du traitement et sera croisée entre les différents IEC.

Un autre effet plus grave est le risque d'insuffisance rénale qui peut survenir en cas de sténose de l'artère rénale. Ce risque est important si la sténose est bilatérale et pour les sujets âgés chez qui la sténose de l'artère rénale par athérosclérose est loin d'être exceptionnelle.

Une hypotension artérielle est également fréquente et expose aux vertiges et chutes chez le sujet âgé.

Par ailleurs, ce sont des médicaments hyperkaliémiants : ils peuvent induire une hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un diurétique de type anti-aldostérone (spironolactone).

D'autre part, avec le captopril, une toxicité hématologique a été rapportée dans de rares cas : neutropénie, pancytopenie. De plus, à fortes doses, des dysgueusies ont été observées.

IV-2-3-3-4-4. Contre-indications

La première est l'hypersensibilité aux IEC, car leur prise peut déclencher un angio-œdème grave, et tout antécédent d'œdème de Quincke avec un IEC contre-indique formellement son utilisation ultérieure.

Par ailleurs, les IEC sont tératogènes et sont de ce fait contre-indiqués à partir du deuxième trimestre jusqu'à la fin de la grossesse, ainsi que pendant l'allaitement.

Enfin, la sténose bilatérale des artères rénales ne constitue pas une contre-indication formelle, mais l'usage des IEC dans cette situation pathologique devra se faire sous étroite surveillance médicale.

Les contre-indications à l'utilisation des IEC sont donc peu nombreuses d'où leur utilisation très fréquente dans le traitement de l'hypertension artérielle. En revanche, leur utilisation expose à des interactions médicamenteuses à ne pas négliger.

IV-2-3-3-4-5. Interactions médicamenteuses avec les IEC

Le tableau 39 reprend les principales molécules interagissant avec les IEC ainsi que la conduite à tenir en cas d'interaction.

Tableau 39 : Interactions médicamenteuses avec les IEC [Vidal 2010].

Associations avec les IEC	Degré d'interaction
+ Lithium	Associations déconseillées
+ Sels de K ⁺	
+ Médicaments hyperkaliémiants*	
+ AINS	Précaution d'emploi

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; * Cf. tableau 30.

IV-2-3-3-5. ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

IV-2-3-3-5-1. Caractéristiques et mécanisme d'action

Leur mécanisme d'action est différent de celui des IEC, mais les conséquences thérapeutiques de leur action sur l'organisme en sont très proches. En effet, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (encore appelés « sartans ») sont des antagonistes (compétitifs ou non) des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Ils vont donc, comme les IEC, contrer l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II, mais par antagonisme de ses récepteurs et non par inhibition de sa synthèse (Figure 38).

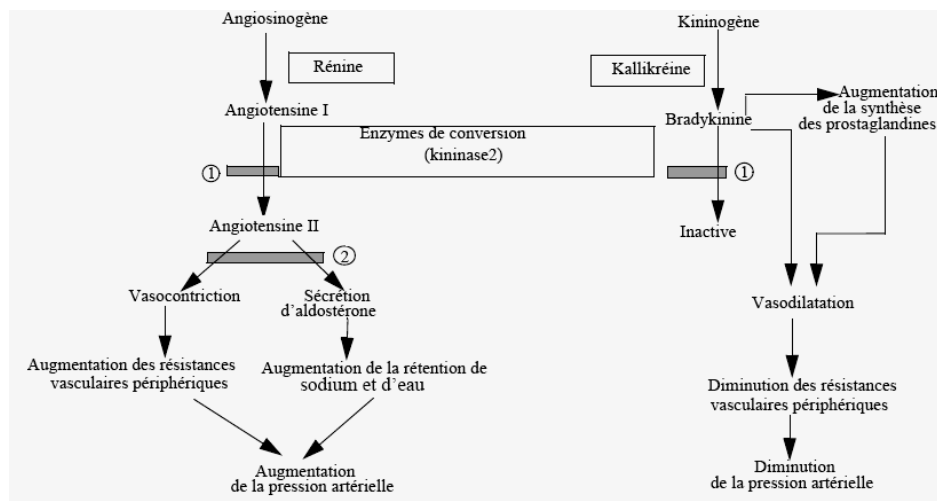


Figure 38 : Site d'action des ARAII.

1 : sites d'action des IEC ; 2 : site d'action des ARAII.

L'angiotensine II stimule deux types de récepteurs, les AT1 (forte affinité) et les AT2 (faible affinité). La plupart des effets de l'angiotensine II sont dus à la stimulation des récepteurs AT1 et le rôle des récepteurs AT2 reste encore aujourd'hui mal connu. Leurs effets pharmacologiques sont donc semblables à ceux des IEC, hormis les effets résultants de l'inhibition du catabolisme de la bradykinine. Ils induisent ainsi moins de phénomènes de toux ou d'angio-œdème. Ainsi, de manière générale, ils pourront être utilisés en remplacement des IEC dans le traitement de l'hypertension artérielle lorsque ceux-ci sont mal tolérés.

IV-2-3-3-5-2. Principes actifs et spécialités

La classe thérapeutique des ARAII est composée de sept principes actifs qui pourront être associés à d'autres molécules anti-hypertensives dans certaines spécialités (Tableau 40).

Tableau 40 : ARAII : principes actifs et spécialités [Vidal 2010].

DCI	Spécialités	Associations
Candésartan	ATACAND®, KENZEN®	+ hydrochlorothiazide COKENZEN®, HYTACAND®
Eprosartan	TEVETEN®	+ hydrochlorothiazide COTEVETEN®
Irbésartan	APROVEL®	+ hydrochlorothiazide COAPROVEL®
Losartan	COZAAR®	+ hydrochlorothiazide HYZAAR®, FORTZAAR®
Olmésartan	ALTEIS®, OLMETEC®	+ hydrochlorothiazide ALTEISDUO®, CoOLMETEC® + amlodipine AXELER®, SEVIKAR®
Telmisartan	MICARDIS®, PRITOR®	+ hydrochlorothiazide MICARDISPLUS®, PRITORPLUS®
Valsartan	NISIS®, TAREG®	+ hydrochlorothiazide COTAREG®, NISISCO® + amlodipine EXFORGE® + hydrochlorothiazide + amlodipine EXFORGE HCT®

DCI : dénomination commune internationale.

En effet, l'association avec les diurétiques thiazidiques par exemple, confère à ces molécules une synergie d'action intéressante pour la réduction tensionnelle.

IV-2-3-3-5.3. Effets indésirables

Ils sont moins fréquents qu'avec les IEC, notamment pour ce qui est de la toux qui se retrouve à une fréquence inférieure de 10% comparativement au traitement par IEC, ce qui conduit souvent au remplacement de ces derniers par un ARAII.

De même, le risque d'angio-œdème est bien moindre et n'est pas croisé avec les IEC.

Enfin, le risque d'hyperkaliémie et d'hypotension se retrouve ici également.

IV-2-3-3-5.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Comme pour les IEC, l'hypersensibilité, la grossesse aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres et l'allaitement constituent des contre-indications à l'utilisation des ARAII.

Concernant les interactions médicamenteuses, elles sont proches de celles de IEC et sont résumées dans le tableau 41.

Tableau 41 : Interactions médicamenteuses avec les ARAII [Vidal 2010].

Associations avec les ARAII	Degré d'interaction
+ Lithium	Associations déconseillées
+ Sels de K ⁺	
+ Médicaments hyperkaliémiants	
+ AINS	Précaution d'emploi

ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

IV-2-3-3-6. Antihypertenseurs d'action centrale

IV-2-3-3-6-1. Caractéristiques et mécanisme d'action

Cette classe regroupe quatre principes actifs qui ont pour point commun d'agir sur les centres nerveux de la régulation de la pression artérielle. Ainsi, certains auront une plus grande affinité pour les récepteurs α_2 centraux (clonidine, méthyldopa) et d'autres pour les récepteurs aux imidazolines de type 1 (moxonidine, rilménidine) et en seront des agonistes. Dans tous les cas ils agiront par réduction du tonus sympathique au niveau central.

De manière générale, la stimulation des récepteurs α_2 entraîne une réduction des résistances vasculaires périphériques, de la résistance vasculaire rénale, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle tout en conservant intacts les circuits réflexes qui permettent d'adapter la tension artérielle aux besoins physiologiques de l'organisme. Une stimulation des récepteurs aux imidazolines de type 1 provoque également une baisse du tonus sympathique occasionnant les mêmes effets sur la pression artérielle [Vidal 2010].

IV-2-3-3-6-2. Principes actifs et spécialités

Les médicaments de cette classe ainsi que leur mécanisme d'action sont décrit dans le tableau 42.

Tableau 42 : Les antihypertenseurs centraux : principes actifs et spécialités [Vidal 2010].

Mécanismes d'action	DCI	Spécialités
Action centrale $\alpha 2+$	Clonidine	CATAPRESSAN®
Action centrale $\alpha 2+$	Méthyl dopa	ALDOMET®
Action centrale I1+ (peu $\alpha 2+$)	Moxonidine	PHYSIOTENS®
Action mixte : centrale (I1+ surtout, $\alpha 2+$) et périphérique	Rilménidine	HYPERIUM®

DCI : dénomination commune internationale ; $\alpha 2+$: agoniste des récepteurs $\alpha 2$; I1+ : agoniste des récepteurs aux imidazolines de type 1.

IV-2-3-3-6-3. Effets indésirables

Ils sont liés au mode d'action de ces médicaments : la baisse du tonus sympathique occasionne la réduction de plusieurs sécrétions de l'organisme notamment au niveau des glandes salivaires, provoquant fréquemment une sécheresse buccale, au niveau digestif occasionnant une constipation, et au niveau lacrymal une sécheresse oculaire.

Par ailleurs, l'action centrale de ces médicaments entraîne des répercussions sur la vigilance et on observe couramment des troubles du sommeil (cauchemars ...) et une somnolence. Plus rarement on pourra observer une asthénie, une impuissance, une diminution de la libido, une gynécomastie, de l'hypotension orthostatique ou des palpitations.

Enfin, un rebond d'hypertension peut survenir à l'arrêt du traitement qui devra donc être très progressif.

Les effets indésirables sont donc nombreux et souvent inconfortables pour le patient, ce qui rend leur utilisation moins systématique que les classes précédentes.

IV-2-3-3-6-4. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les contre-indications à l'utilisation de cette classe d'antihypertenseurs sont l'existence d'une hypersensibilité, les états dépressifs graves, l'insuffisance rénale ou hépatique sévères, les arythmies cardiaques non contrôlées.

Par ailleurs, ils seront contre-indiqués en association avec le sultopride et les médicaments bradycardisants (antiarythmiques de classe I, III et IV notamment) car cela provoque un risque majoré de torsades de pointe. De plus, la consommation d'alcool est à proscrire lors d'un traitement par un antihypertenseur central.

IV-2-3-3-7. Vasodilatateurs directs

IV-2-3-3-7-1. Mécanisme d'action et principes actifs

Cette classe d'antihypertenseurs regroupe plusieurs molécules ayant pour point commun de réduire la pression artérielle par vasodilatation des vaisseaux sanguins, c'est à dire par diminution de la post-charge.

Deux molécules de cette classe (prazosine ALPRESS®, MINIPRESS® ; urapidil EUPRESSYL®, MÉDIATENSYL®) ont une activité antagoniste des récepteurs α_1 périphériques, c'est-à-dire un effet vasodilatateur par blocage du tonus sympathique. Le blocage des récepteurs α -adrénergiques relaxe les vaisseaux ce qui abaisse la pression artérielle (baisse des résistances artérielles).

La dernière molécule de la classe, le minoxidil (LONOTEN®), agit par relaxation sélective des fibres musculaires lisses des artérioles périphériques ce qui réduit les résistances périphériques et permet une baisse tensionnelle. L'utilisation de ce dernier médicament est recommandée en association avec un diurétique et un β -bloquant afin de maintenir un équilibre cardiaque et hydro-sodé optimal.

IV-2-3-3-7-2. Effets indésirables et contre-indications

Les principaux effets indésirables des médicaments de cette classe sont liés à la vasodilatation périphérique. Ainsi on retrouvera fréquemment des vertiges, sueurs, une hypotension orthostatique, une asthénie, des œdèmes des membres inférieurs, des céphalées, des acouphènes, une somnolence, etc.

Les contre-indications à l'utilisation thérapeutique de ces médicaments seront principalement l'hypersensibilité, la sténose de l'isthme aortique et l'infarctus du myocarde récent.

Enfin, les interactions médicamenteuses sont peu nombreuses, mais il faudra éviter d'associer les α -bloquants de cette classe à ceux utilisés en urologie car il y aurait un risque majoré d'hypotension.

IV-2-3-3-8. Inhibiteur de la rénine : l'aliskiren

Il s'agit d'une classe thérapeutique très récente qui n'est arrivée sur le marché que depuis juin 2010 et qui ne compte à ce jour qu'une molécule active : l'aliskiren. Cette molécule est un inhibiteur direct de la rénine humaine, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le système rénine/angiotensine au point d'activation en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I, en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II, et en annulant de ce fait une majeure partie de leurs effets vasoconstricteurs. Il permet ainsi une réduction tensionnelle, aussi bien en monothérapie qu'en association.

L'aliskiren est contenu à 150 mg ou à 300 mg dans la spécialité RASILEZ®, et est associé à l'hydrochlorothiazide dans la spécialité RASILEZ HCT®.

Les principaux effets indésirables consisteront en des troubles digestifs bénins tels que des diarrhées, mais seront transitoires et se réduiront avec la poursuite du traitement. D'autre part, les patients traités pourront présenter des œdèmes périphériques qui seront réduits par l'association de l'aliskiren à un diurétique thiazidique.

Les contre-indications à la prescription de ce médicament seront des antécédents de réaction allergique à la molécule, la grossesse ainsi que certaines associations médicamenteuses. En effet, des études chez l'animal ont montré que la glycoprotéine P (gp-P) est un déterminant majeur de la biodisponibilité de Rasilez car elle est l'un des principaux système impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire de l'aliskiren. Pour cette raison, l'utilisation de l'aliskiren est contre-indiquée en association avec toute molécule inhibant ce système gp-P ou pouvant entrer en compétition avec l'aliskiren à ce niveau. Ainsi, il ne faudra jamais utiliser cette molécule en association avec la ciclosporine, la quinidine ou le vérapamil, et associer avec précautions d'autres inhibiteurs moins puissants tels que kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, télichromycine, érythromycine, amiodarone ...

IV-2-3-4. Conclusion

Les antihypertenseurs constituent donc une classe thérapeutique majeure dans la lutte contre le risque cardiovasculaire, et sa richesse offre au thérapeute de nombreuses cibles thérapeutiques qui lui permettent d'agir à de nombreux niveaux pour faire baisser efficacement la pression artérielle.

Dans le cadre du syndrome métabolique, le clinicien devra porter une attention particulière au problème de l'hypertension car celle-ci contribue fortement au risque cardiovasculaire, majoré dans ce cas par les autres anomalies caractérisant ce syndrome.

Devant la complexité des mécanismes d'action de ces thérapeutiques, le pharmacien pourra contribuer à l'accompagnement du patient, notamment concernant l'observance du traitement. Par ailleurs, il peut également s'impliquer dans le suivi thérapeutique du patient à qui il pourra proposer régulièrement de mesurer la pression artérielle à l'officine. Ainsi, en cas de hausse anormale de la pression artérielle, il pourra l'inciter à revoir son médecin pour réévaluer le traitement, ou au contraire le rassurer si la valeur tensionnelle est normale. Ainsi, le thérapeute et le pharmacien peuvent opérer de concert afin d'améliorer le suivi du patient hypertendu.

IV-2-4. La dyslipidémie du syndrome métabolique

Parmi les anomalies définissant le syndrome métabolique (d'après la définition harmonisée de 2009 [Alberti 2009]), on retrouve une dyslipidémie particulière caractérisée par des valeurs de triglycérides supérieures ou égales à 1,7 mmol/L et de HDL-C inférieures à 1,00 mmol/L pour les hommes et à 1,3 mmol/L pour les femmes.

Ces anomalies lipidiques représentent une élévation du risque d'évènements cardiovasculaires et devra donc faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique, au même titre que le diabète ou l'hypertension. Cette prise en charge devra toujours commencer par la mise en place de règles hygiéno-diététiques qui devront être poursuivies tout au long du traitement médicamenteux lorsque celui-ci s'avère indispensable. En l'absence d'antécédents de maladies cardiovasculaires (maladie coronaire, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ...), c'est-à-dire en prévention primaire, ces mesures hygiéno-diététiques seront instaurées seules, et la dyslipidémie du patient sera réévaluée trois mois après afin d'envisager la mise en place d'un traitement pharmacologique si elles se sont avérées insuffisantes. En cas d'antécédents cardiovasculaires, c'est-à-dire en prévention secondaire, les mesures hygiéno-diététiques seront d'emblée associées au traitement pharmacologique [AFSSaPS 2005].

Le volet concernant la mise en place des règles hygiéno-diététiques sera développé dans la dernière partie de cet exposé. Nous allons donc ici détailler les différents outils médicamenteux auxquels le thérapeute pourra faire appel pour réduire les valeurs plasmatiques du cholestérol.

IV-2-4-1. Stratégie diagnostique

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL), examen biologique qui détermine les concentrations de cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol au niveau sanguin et analyse l'aspect du sérum. Tous les adultes doivent être dépistés mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan lorsqu'il est normal. Ainsi, chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme normal : LDL-cholestérol < 1,60 g/L (4,1 mmol/L), triglycérides < 1,50 g/L (1,7 mmol/L) et HDL-cholestérol > 0,40 g/L (1 mmol/L). Dans ce cadre ainsi que dans celui de la dyslipidémie du syndrome métabolique, il faudra envisager un traitement pharmacologique utilisant des hypolipémiants.

IV-2-4-2. Classification des hypolipémiants

Fin 2010, les principales classes de médicaments indiquées dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont les statines, les fibrates, les résines, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol et l'acide nicotinique (Tableau 43). Parmi celles-ci, l'AFSSaPS recommande l'utilisation de traitements ayant démontré leur efficacité sur des évènements cliniques, par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité biologique [AFSSaPS 2005].

Ainsi, les statines ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avec le plus haut niveau de preuve et seront donc indiquées en première intention dans le traitement de la plupart des dyslipidémies. D'autres hypolipémiants ont également montré un bénéfice en prévention primaire ou secondaire (gemfibrozil, colestyramine), mais les fibrates ne devront pas être utilisés en première intention dans les hypercholestérolémies primaires [AFSSaPS 2005].

Tableau 43 : Classification des hypolipémiants [Vidal 2010].

Classe d'hypolipémiant	Mécanisme d'action	Principes actifs	Spécialités
Statines	Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase	atorvastatine fluvastatine pravastatine rosuvastatine simvastatine	TAHOR® FRACTAL®, LESCOL® VASTEN®, ELISOR® CRESTOR® LODALES®, ZOCOR®
Fibrates	Activateurs du Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type alpha	bézafigibrate ciprofibrate fénofibrate gemfibrozil	BÉFIZAL® LIPANOR® FEGENOR®, LIPANTHYL® LIPUR®
Résines	Chélateurs des acides biliaires	colestyramine	QUESTRAN®
Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	Inhibiteur du transporteur des stérols responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols	ézétimibe	EZETROL®
Acide nicotinique	Inhibiteur de la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux et de la synthèse endogène du cholestérol	acide nicotinique	NIASPAN®
Autres hypolipémiants	Acides gras polyinsaturés	acides oméga-3	OMACOR®, TRIGLISTAB®, YSOMEGA®
	Stimulant de la synthèse des phospholipides	citrate de bétaine	
	Réducteur de la synthèse endogène hépatique et intestinale	tiadérol	FONLIPOL®

HMG Co-A : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A.

IV-2-4-3. Caractéristiques des différentes classes d'hypolipémiants

Chaque classe d'hypolipémiant possède un mécanisme d'action particulier et agit sur un point précis de la synthèse du cholestérol ou de son absorption.

IV-2-4-3-1. Les statines

IV-2-4-3-1-1. Recommandations

Les statines sont recommandées en première intention pour le traitement des hypercholestérolémies lorsqu'un traitement pharmacologique se révèle indispensable. Les autres traitements médicamenteux hypolipémiants (ézétimibe, fibrates, acide nicotinique, colestyramine et oméga 3) seront recommandés uniquement en association aux statines, en cas d'intolérance à celles-ci ou bien en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie) comme dans le cadre du syndrome métabolique [HAS 2010].

IV-2-4-3-1-2. Spécificités des statines

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une enzyme de la cascade métabolique conduisant à la synthèse de cholestérol endogène (Figure 39).

Leur action hypocholestérolémiante consistera donc principalement en une réduction du LDL-cholestérol et des VLDL, et plus faiblement en une augmentation du HDL-cholestérol et une baisse des triglycérides. Elles seront utilisées en première intention dans les dyslipidémies car elles ont des effets démontrés sur la prévention cardiovasculaire.

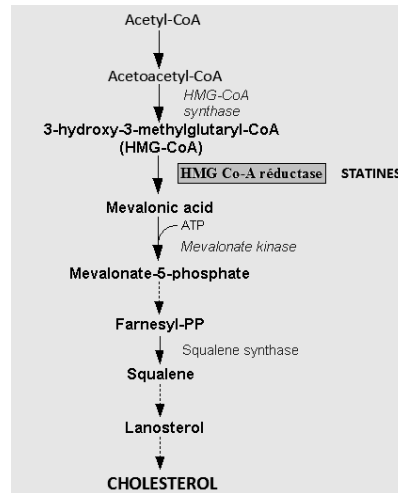


Figure 39 : Site d'action des statines.

HMG Co-A : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A.

Les principaux effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation de ces molécules sont des troubles musculaires (fatigue, myalgies, crampes) associés ou non à une élévation des CPK et qui peuvent occasionner l'arrêt du traitement s'ils sont trop importants. De même, une élévation des transaminases peut traduire des effets indésirables hépatiques de ces molécules.

Au regard de ces effets musculaires, les statines seront contre-indiquées en cas de myopathie, mais également en cas d'hypersensibilité à la molécule, de pathologie hépatique évolutive, de grossesse et d'allaitement.

Par ailleurs, leur utilisation concomitante avec des inhibiteurs enzymatiques est contre-indiquée car cela augmenterait dangereusement le risque de rhabdomyolyse.

IV-2-4-3-2. Les fibrates

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR α , récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines.

Par la stimulation de ces récepteurs, les fibrates augmentent la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en triglycérides par activation de la lipoprotéine

lipase et la réduction de la production d'apoprotéine CIII. L'activation du PPAR α conduit également à une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII, et donc du taux de HDL-cholestérol. Ces effets conduisent en outre à une baisse des fractions de faible densité (VLDL et LDL) contenant l'apoprotéine B.

Leur utilisation sera donc appropriée en cas de syndrome métabolique car ils agiront en baissant le taux de triglycérides et en augmentant celui du HDL [AFSSaPS 2005].

Les effets indésirables liés à l'utilisation de ces médicaments seront principalement digestifs (constipation, ballonnement) et musculaires (myalgies, faiblesse, rhabdomyolyses), ou parfois hépatiques (élévation des transaminases).

Ils seront donc contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévères, ou d'hypersensibilité au médicament. De même, ils seront contre-indiqués en association avec un autre fibrate ou avec une statine car le risque de rhabdomyolyse serait très augmenté. Enfin, les fibrates étant très liés aux protéines plasmatiques, leur utilisation concomitante avec les anticoagulants oraux devra se faire avec prudence, à cause du risque de perturbation de l'INR, et donc d'hémorragie [Vidal 2010].

IV-2-4-3-3. Les résines

Cette classe thérapeutique d'hypolipémiants n'est représentée que par la colestyramine, une résine basique synthétique échangeuse d'ions qui possède une forte affinité pour les acides biliaires. Elle piège ces acides en formant un complexe insoluble qui empêche leur réabsorption intestinale, inhibant ainsi leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination fécale (Figure 40).

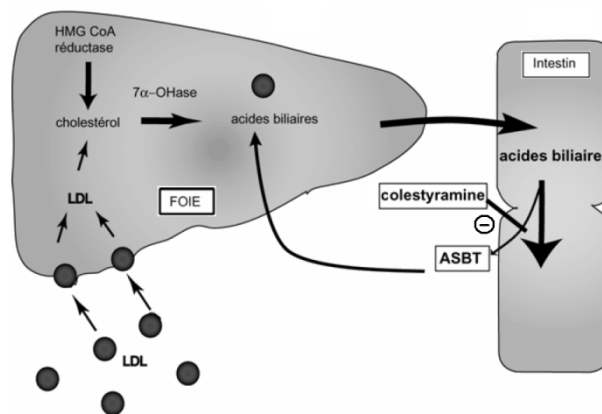


Figure 40 : Site d'action de la colestyramine [Luc 2000].

ASBT : Apical sodium bile acid transporter ;

Il en résulte alors une diminution de la concentration intra-hépatocytaire de cholestérol qui a pour conséquence l'augmentation du nombre des récepteurs membranaires de

l'hépatocyte aux lipoprotéines LDL. Ceci induit l'augmentation de la captation des lipoprotéines LDL par les hépatocytes et favorise la réduction de leur taux plasmatique.

Cependant, dans tous les cas, les résines sont déconseillées chez le patient atteint de diabète de type 2 ou ayant un syndrome métabolique, en raison de leur effet hypertriglycéridémiant [Vergès 2004].

Par ailleurs, les autres effets indésirables de la colestyramine seront essentiellement digestifs, avec fréquemment une constipation, des douleurs abdominales, éructations, ballonnements, diarrhées, un météorisme, des brûlures épigastriques, nausées, vomissements, et une stéatorrhée.

Les contre-indications à l'utilisation de ce médicament seront l'hypersensibilité, l'insuffisance hépatique, notamment en cas d'obstruction des voies biliaires, la phénylcétonurie, et de façon plus relative, la constipation chronique.

Enfin, en raison de son action chélatrice d'ions, la colestyramine devra toujours être prise à distance des autres thérapeutiques car elle pourrait diminuer grandement leur absorption. Ainsi, leur utilisation est déconseillée en association avec les acides biliaires, les anticoagulants oraux, les digitaliques et les hormones thyroïdiennes [Vidal 2010].

IV-2-4-3-4. Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol

L'ézétimibe, unique molécule de cette nouvelle classe d'hypolipémiant, a été mis sur le marché en 2003, et n'existe qu'au dosage de 10 mg, dans la spécialité EZETROL®. C'est un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. En effet, son action réside dans l'inhibition du transporteur de stérols Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de leur absorption intestinale. Ainsi l'absorption intestinale du cholestérol est réduite entraînant une diminution de son apport au foie. Son action est donc complémentaire à celle des statines avec lesquelles il est fréquemment associé dans le but de réduire encore d'avantage le taux de LDL circulant. En revanche, cette molécule n'aura pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras et des acides biliaires et ne sera donc généralement pas utilisée dans le cadre du syndrome métabolique.

Les effets indésirables liés à son utilisation sont peu fréquents et transitoires, et les contre-indications seront l'hypersensibilité, la grossesse et l'allaitement ainsi que l'insuffisance hépatique évolutive.

Enfin, l'association d'ézétimibe et de ciclosporine doit se faire avec une grande prudence, et en cas d'association avec un fibrate il existera un risque de survenue de lithiases biliaires non négligeable [Vidal 2010].

IV-2-4-3-5. Acide nicotinique

Cette molécule est une vitamine hydrosoluble du complexe B (vitamine B3), naturellement présente dans l'alimentation, contenue dans la spécialité NIASPAN®. Les mécanismes d'action par lesquels elle modifie le profil lipidique ne sont pas entièrement connus. On sait cependant qu'elle provoque une inhibition de la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux, permettant ainsi une diminution de l'apport d'acides gras libres au niveau du foie. Ainsi, la quantité d'acides gras estérifiés en triglycérides puis incorporés dans le VLDL cholestérol est diminuée, réduisant alors la production de LDL cholestérol. Par ailleurs, l'acide nicotinique active la lipoprotéine lipase et augmente la clairance plasmatique des chylomicrons diminuant le taux de synthèse hépatique du VLDL cholestérol et donc du LDL cholestérol.

Ces actions sur le métabolisme lipidique se traduisent alors par une diminution du rapport cholestérol total sur HDL cholestérol, du cholestérol LDL et des triglycérides et par une augmentation du cholestérol HDL. Il pourrait donc présenter un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des anomalies lipidiques du syndrome métabolique, mais reste encore peu utilisé comparativement aux statines et aux fibrates.

Cette utilisation modérée de l'acide nicotinique résulte d'une moins bonne tolérance par rapport aux traitements de référence. En effet, 88% des patients traités par cette molécule présentent d'importantes bouffées de chaleurs accompagnées de flushs, sueurs et vertiges, principalement pendant la phase d'initiation du traitement, et qui diminuent avec la poursuite de celui-ci. De même, des prurits, rashes, vertiges, diarrhées, nausées, etc. ont été fréquemment observés chez les patients traités.

Les contre-indications à l'utilisation de ce médicament seront l'hypersensibilité, l'altération des fonctions hépatiques, les ulcères gastroduodénaux en évolution et les hémorragies artérielles.

Enfin, l'association du NIASPAN® avec d'autres médicaments devra toujours se faire avec précautions, notamment avec les thérapeutiques pouvant influencer la vasomotricité, les anticoagulants oraux, l'alcool, mais également avec certaines statines (risque de rhabdomyolyse augmenté) [Vidal 2010].

IV-2-4-3-6. Acides gras polyinsaturés

Il s'agit ici de spécialités contenant des acides gras polyinsaturés appartenant à la série oméga 3 (OMACOR®, TRIGLISTAB®, YSOMÉGA®), essentiellement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Ces acides gras sont synthétisés à partir de l'acide alpha-linolénique, acide gras polyinsaturé dit « indispensable » car il ne peut pas être synthétisé par l'organisme à partir d'autres acides aminés, et doit être apporté par l'alimentation. Par allongement de sa chaîne carbonée et addition d'insaturations grâce au métabolisme physiologique de l'organisme, cet acide gras sera à l'origine de la famille des acides gras oméga-3 (dont l'EPA et le DHA),

acides gras dit « essentiels ». L'acide linoléique sera également un acide gras « indispensable », mais sera quant à lui à l'origine de la famille des acides gras oméga-6 (qui sont aussi des acides gras « essentiels ». En vieillissant, l'organisme ne sera plus capable de synthétiser ces acides gras oméga-3 et ces oméga-6 à partir des acides gras « indispensables », et ils devront donc être apportés en grandes quantités par l'alimentation. Les oméga-6 sont très présents dans notre alimentation quotidienne et il ne sera donc pas nécessaire d'en apporter d'avantage grâce à des médicaments, contrairement aux oméga-3 contenus dans les spécialités précédentes, qui pourront être prescrites pour compléter ces apports [Bourre 2004].

Ces thérapeutiques agiront par diminution de la synthèse hépatique des triglycérides car ces deux acides gras sont de mauvais substrats pour les enzymes de la synthèse des triglycérides et inhibent l'estérification d'autres acides gras. De plus, l'augmentation de la β -oxydation des acides gras dans les peroxysomes hépatiques contribue également à la diminution des triglycérides en réduisant la quantité d'acides gras libres disponibles pour leur synthèse, ce qui conduit à une diminution des VLDL. En revanche, l'augmentation des taux de HDL-cholestérol est très modeste et l'effet hypolipémiant à long terme n'est pas connu, de même que la réduction du risque coronarien.

Les effets de ces médicaments seront donc principalement axés sur l'hypertriglycéridémie ce qui en fait une thérapeutique intéressante dans le traitement du syndrome métabolique. De plus, leur tolérance est très satisfaisante car les contre-indications (allergie) et les effets indésirables (essentiellement digestifs : nausées, dyspepsie, diarrhées ...) sont peu nombreux et bénins.

Cependant, malgré un profil favorable pour le traitement des anomalies du syndrome métabolique, aucune étude n'a validé leurs effets bénéfiques en termes de prévention cardiovasculaire et leur utilisation reste encore limitée dans ce cadre [Vidal 2010].

Les hypolipémiants représentent donc également une grande classe thérapeutique en matière de prévention cardiovasculaire, et leur utilisation sera de ce fait très fréquente. Leur intérêt dans le syndrome métabolique est majeur car la dyslipidémie fait partie des éléments du syndrome les mieux dépistés et les plus fréquents.

Le pharmacien devra donc ici aussi prendre part à la prise en charge du patient notamment par des conseils sur son alimentation, sur l'importance de l'observance, mais il peut également être sollicité aussi dans l'interprétation des bilans biologiques par les patients. C'est pourquoi il devra bien connaître ces thérapeutiques.

IV-3. Conclusion

Face aux multiples anomalies constituant le syndrome métabolique, la stratégie thérapeutique devra s'élaborer à partir des différents éléments que nous venons de développer. Ainsi, en fonction de la part de chaque anomalie, le thérapeute choisira parmi ces classes médicamenteuses afin de réduire le risque cardiovasculaire du patient. Il sera donc courant que plusieurs des classes thérapeutiques énoncées ici soient utilisées ensemble pour réduire ce risque au maximum.

Cependant, malgré l'important arsenal thérapeutique offert au clinicien pour la prévention cardiovasculaire, l'atout indispensable sur lequel il devra fonder sa stratégie thérapeutique résidera dans les thérapeutiques non médicamenteuses. En effet, comme nous l'avons précisé en début de chapitre, avant tout traitement médicamenteux, des règles hygiéno-diététiques devront être mises en place et poursuivies tout au long du traitement. C'est cet aspect que j'ai choisi de développer dans la dernière partie de cet exposé, car il représente pour moi l'enjeu majeur de la stratégie de prévention cardiovasculaire.

V. Prise en charge non médicamenteuse du syndrome métabolique

Quelle que soit l'anomalie envisagée, la prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique doit commencer par l'instauration de règles hygiéno-diététiques. En effet, le surpoids, les anomalies du bilan lipidique, les troubles de la régulation glycémique et l'hypertension résultent le plus souvent d'une mauvaise hygiène de vie des patients.

Ainsi que nous l'avons détaillé dans la partie concernant la physiopathologie du syndrome métabolique, la sédentarité, un mauvais équilibre alimentaire et le manque d'exercice physique conduisent inexorablement vers une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque de diabète de type 2. C'est pourquoi, quelle que soit l'anomalie envisagée, il s'agira le plus souvent de restaurer un bon équilibre alimentaire et de retrouver les règles de base d'une bonne hygiène de vie pour obtenir des résultats satisfaisants. De plus, il est démontré que la perte de poids entraîne une amélioration de l'équilibre glycémique chez le diabétique en surcharge pondérale, grâce à une diminution de la production hépatique de glucose et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Une perte de poids de 3 à 10 kg peut ainsi améliorer l'équilibre du diabète, les taux de lipides sanguins ou la tension artérielle. Les traitements médicamenteux destinés à traiter ces différentes anomalies peuvent alors être réévalués à la baisse ou supprimés.

C'est dans ce cadre que le pharmacien tiendra sa place la plus importante. Bien que le conseil associé à la délivrance des médicaments prescrit par le médecin soit indispensable et obligatoire, la liberté de conseil du pharmacien reste limitée par la prescription médicale. En revanche, dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient pour la prévention cardiovasculaire, il peut endosser un rôle plus important et exercer pleinement son métier de conseiller pharmaceutique.

Nous reverrons donc tout d'abord les règles hygiéno-diététiques générales, puis préciseront pour chaque anomalie du syndrome métabolique les spécificités qui s'y rattachent. Dans une dernière partie, nous envisagerons le rôle du pharmacien d'officine quant à la prise en charge du patient à risque cardiovasculaire.

V-1. Les règles hygiéno-diététiques dans la prévention du risque cardiovasculaire

Ainsi que nous l'avons souvent évoqué dans cet exposé, le risque cardiovasculaire (lié au syndrome métabolique ou non) résulte pour une part importante d'une altération de l'hygiène de vie des individus concernés. C'est pourquoi la stratégie de prise en charge thérapeutique ne peut être initiée que par le remodelage des habitudes quotidiennes de ces patients qui n'ont la plupart du temps pas conscience de cette altération. Il s'agit donc d'une véritable éducation qu'il faut mettre en œuvre afin de modifier en profondeur le mode de vie des patients, pour leur faire prendre conscience qu'ils sont eux-mêmes les acteurs majeurs de cette prise en charge. Cette éducation thérapeutique doit être entreprise le plus tôt possible, surtout en cas d'obésité dans l'enfance ou l'adolescence, car les effets délétères d'une mauvaise hygiène de vie peuvent survenir très tôt dans la vie de l'individu.

Ces règles hygiéno-diététiques concernent donc principalement l'alimentation, mais également l'activité physique. En effet, dans le cadre d'un syndrome métabolique, la combinaison de ces deux grands axes thérapeutiques représente la stratégie majeure de lutte contre le risque cardiovasculaire.

Dans le chapitre qui suit, l'essentiel des informations, des conseils thérapeutiques et diététiques énoncés résulte d'une observation des pratiques médicales au CHU de Limoges, dans le service de médecine interne B, au cours du dernier trimestre 2009. Il est entendu que ces pratiques ne sont pas immuables et qu'elles diffèrent d'un établissement de santé à l'autre, mais elles représentent l'application des principes théoriques qui ont été développés dans cet exposé. Par ailleurs, les règles d'hygiène de vie évoquées sont en adéquation avec les recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS).

V-1-1. Les règles élémentaires d'une bonne hygiène alimentaire

L'équilibre alimentaire est fondé sur le principe suivant : l'alimentation quotidienne doit apporter tout les nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, en quantité suffisante mais non excessive. En effet, pour fonctionner de façon optimale, l'organisme a besoin de nombreux éléments présents dans l'alimentation : les nutriments.

V-1-1-1. Les nutriments dans l'alimentation

L'organisme, pour son bon fonctionnement, a tout d'abord besoin d'énergie. En effet, le métabolisme de base, la thermorégulation et l'effort physique constituent, ainsi que nous l'avons vu dans la partie concernant la physiopathologie, les principaux postes de la dépense énergétique. Pour équilibrer cette balance énergétique, l'organisme va puiser dans les aliments les nutriments nécessaires à son bon fonctionnement. Ces nutriments lui fourniront alors de l'énergie, mais aussi différents éléments nécessaires à l'accomplissement de toutes ses fonctions biologiques. Ces nutriments sont généralement classés en fonction de leurs propriétés et de leur structure chimique et on en distingue principalement deux catégories :

- les macronutriments (glucides, protides, lipides) pour lesquels la teneur nécessaire à l'organisme se mesure en grammes et qui représentent une source d'énergie ;

- les micronutriments (vitamines et minéraux), pour lesquels la teneur nécessaire se mesure en milli ou microgrammes et qui sont principalement des catalyseurs pour les réactions biochimiques de l'organisme.

L'eau, composant commun à tous les aliments, n'est pas considérée comme un nutriment mais reste indispensable à la vie. Chaque nutriment assure une fonction spécifique qui le rend indispensable à l'équilibre énergétique. Nous allons maintenant détailler successivement ces deux catégories de nutriments.

V-1-1-1-1. Les macronutriments

V-1-1-1-1-1. Les glucides

V-1-1-1-1-1-1. Classification des glucides

Il s'agit des « sucres » : ce sont des composés carbonés, principaux constituants des aliments les plus consommés (végétaux, céréales) et constituent une source d'énergie primordiale dans l'alimentation. La plupart des glucides répondent à la formule brute $(CH_2O)_n$ avec $n > 3$ et apportent 4 kcal par gramme. On distingue différents types de glucides, classés dans le tableau 44.

Tableau 44 : Classification structurale proposée des principaux glucides

[D'après WHO 1998].

Classe (DP)	Sous-groupe	Principaux composés
Sucres (1-2)	Monosaccharides	Glucose, galactose, fructose, tagatose
	Disaccharides	Saccharose, lactose, tréhalose, maltose, isomaltulose
Oligosaccharides (3-9)	Malto-oligosaccharides	Maltodextrines
	Autres oligosaccharides	Raffinose, stachyose, verbascose, ajugose (a-galactosides), fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides
Polysaccharides (>9)	Amidon	Amylose, amylopectine, amidons modifiés
	Polysaccharides non amylicés	Cellulose, hémicelluloses (ex : galactanes, arabinoxylanes), pectines, inuline, hydrocolloïdes (ex : guar)
Glucides hydrogénés (polyols)	de type monosaccharidique	Sorbitol, mannitol, xylitol, érythritol
	de type disaccharidique	Isomalt, lactitol, maltitol
	de type oligosaccharidique	Sirops de maltitol, hydrolysats d'amidon hydrogénés
	de type polysaccharidique	Polydextrose

DP : degré de polymérisation.

Parmi ces glucides, seuls les mono- et disaccharides présentent une saveur sucrée, ce qui permet de les distinguer des glucides complexes (les polysaccharides) qui sont insipides.

Le terme « sucres » est conventionnellement utilisé pour décrire les mono- et disaccharides ; le « sucre » (au singulier) ne représente alors que le saccharose, c'est-à-dire le sucre de table. Ce sont ces définitions que nous retiendrons dans la suite du document. Dans le langage courant, il existe pourtant une ambiguïté sur l'utilisation du mot « sucres » qui est largement utilisé dans la communication des groupes agroalimentaires français pour désigner les glucides en général. Nous réserverons ce terme aux glucides de saveur sucrée, et nous parlerons de glucides pour désigner l'ensemble de ce groupe de nutriments.

L'ambiguïté réside également dans l'utilisation des termes de « sucres lents » ou « rapides » et de « sucres complexes », qui seront évités dans la suite du document. Le terme de « sucres simples », qui peut également être source de confusion, particulièrement lorsqu'il est opposé à « sucres complexes » ne sera pas utilisé non plus.

En revanche nous allons distinguer les « glucides simples » et les « glucides complexes ». Le terme de « glucides complexes » est aujourd'hui principalement utilisé pour désigner l'amidon et les polysaccharides non amyliques. Il est ainsi largement employé par certains chercheurs et entreprises agroalimentaires pour encourager la consommation de céréales complètes ou de produits céréaliers, d'une façon générale. Le terme de « glucides simples » désignera donc les mono- et disaccharides.

Les fibres appartiennent également à la famille des glucides où elles occupent une place particulière. En effet, elles ne sont que partiellement digérées par la flore abritée dans notre tube digestif. De ce fait elles nous apportent peu d'énergie, à la différence des autres glucides. On les appellera « glucides complexes non digestibles » par opposition aux féculents qui sont des « glucides complexes digestibles ». Ce sont les parois des cellules végétales qui sont riches en fibres, c'est pourquoi les fruits, les légumes et les céréales contribuent principalement à notre apport en fibres.

Ainsi, si l'on simplifie, les glucides complexes représentent les glucides à chaîne longue, qui nécessitent donc un plus grand nombre de réaction enzymatiques pour être dégradés, encore appelés « féculents », tandis que les glucides simples sont très vite dégradés par les enzymes de la digestion. Ceci nous amène alors vers la notion d'index glycémique des glucides.

V-1-1-1-1-2. L'index glycémique

Cette notion a été proposée par Jenkins [Jenkins 1981] pour clarifier et quantifier la réponse glycémique aux aliments glucidiques. Pour établir cette notion, il s'est basé sur les expériences de Jacobsen qui montraient que chez le sujet sain la glycémie s'élevait de façon semblable après un repas riche en amidon (pain et pommes de terre) et après un repas riche en glucides simples [Messing 1996]. Au début des années 1970, plusieurs équipes constatèrent ainsi que les réponses glycémiques à des quantités identiques de glucides provenant d'aliments différents n'étaient pas similaires.

L'index glycémique permet ainsi de définir le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment et de comparer des aliments glucidiques sur la base de ce critère. Il est donc particulièrement intéressant pour les patients diabétiques de maîtriser cet aspect de l'alimentation. En effet, contrairement aux idées reçues, un aliment considéré comme féculent peut parfois être aussi hyperglycémiant que le glucose. Ainsi, une purée de pommes de terre, bien que composée principalement d'amidon, a un index glycémique très élevé.

L'index glycémique est calculé par comparaison du pic glycémique provoqué par une prise de glucose de 50 g à celui provoqué par l'ingestion d'une portion de l'aliment que l'on souhaite étudier apportant 50 g de glucides. Dès lors on a pu établir des tables de valeurs d'index glycémiques [Foster-Powell 2002]. Certaines tables comportent près de 1300 aliments et ingrédients. Cependant, les méthodologies utilisées pour l'obtention de ces valeurs sont très variables, ce qui explique que selon les sources, les valeurs des index puissent être relativement différentes. Ces tables, quelle que soit la méthodologie, présentent l'avantage de

comparer les aliments entre eux et donnent alors une idée de ceux qu'il faut privilégier dans l'alimentation (Tableau 45).

Tableau 45 : Exemple de table de valeurs des index glycémiques de quelques aliments.

Aliments ayant un IG faible		Aliments ayant un IG moyen	
Cacahuètes	14	Banane	55
Yaourt 0% édulcoré	14	Cocktail de fruits au naturel	55
Cerise	22	Mais doux en conserve	55
Fructose	23	Semoule	55
Pamplemousse	25	Muesli	56
Lentilles rouges bouillies	26	Riz brun	56
Haricots rouges bouillis	27	Smacks Kellogg's	56
Lait entier	27	Abricots frais	57
Pomme sèche	29	Pita	57
Haricots noirs bouillis	30	Pâte à tartiner	33
Lentilles vertes et brunes bouillies	30	Miel	58
Pêche au naturel	30	Papaye	58
Abricots secs	31	Pêche au sirop	58
Lait de soja	31	Riz Basmati	58
Pois cassé bouilli	32	Muffin	59
Lait écrémé	32	Pizza au fromage	60
Pois chiche bouilli	33	Crème glacée	61
Yaourt 0% sucré	33	Pain hamburger	61
Cacahuètes enrobées de chocolat	33	Pomme de terre : nouvelle (moyenne)	61
Lait aromatisé chocolat	34	Coca-cola	63
Vermicelle	35	Abricots au sirop	64
Poire	38	Betteraves	64
Poisson pané	38	Raisins secs	64
Pomme	38	Barre Mars	65
Raviolis à la viande	39	Melon	65
Prunes	39	Pain de seigle	65
Jus de pomme sans sucre ajouté	40	Saccharose	65
Barre Snickers	41	Semoule de couscous	65
Pois chiche en conserve	42	Ananas	66
Pêche	42	Croissant	67
Pudding	43	Fanta	68
Orange	44	Gnocchi	68
Barre twix	44	Tacos	68
Cappellini	45	Pain complet	69
Pâtes	45	Pain blanc	70
Jus d'ananas sans sucre ajouté	46	Pomme de terre : bouillie (moyenne)	70
Jus d'orange	46	Aliments ayant un IG fort	
Lactose	46	Millet	71
Raisin	46	Pastèque	72
Boulgour	48	Rutabaga	72
Jus de pamplemousse s/sucre ajouté	48	Boisson énergétique de l'effort	75
Marmelade	48	Frites	75
Carottes en conserve	49	Fèves	79
Chocolat	49	Bonbons gélifiés	80
Flocons d'avoine	49	Pomme de terre : purée (moyenne)	81
Tortellini au fromage	50	Rice Krispies Kellogg's	82
All Bran Kellogg's	51	Corn flakes	84
Confiture de fraise	51	Pomme de terre : purée instantanée	86
Haricots rouges en conserve	52	Riz cuisson rapide	87
Kiwi	52	Pomme de terre : au four (moyenne)	89
Spécial K Kellogg's	54	Pain sans gluten	90
Patate douce bouillie	54	Baguette parisienne	95
Chips	54	Dattes	103
		Maltose (maltodextrine)	105

Par ailleurs, lorsque les sucres et l'amidon sont présents dans un aliment, leur environnement peut influencer considérablement la biodisponibilité du glucide. C'est le cas par exemple des pâtes alimentaires qui ont un faible index glycémique à cause du réseau protéique constitué par le gluten de blé dur qui forme une véritable barrière pour les enzymes digestives susceptibles de dégrader l'amidon. Ainsi il faudra jouer sur la composition du repas dans son ensemble afin de réduire la vitesse d'absorption des glucides et donc leur index glycémique. Par exemple, un bol alimentaire composé de fibres (légumes verts, fruits), d'un peu de lipides et de glucides aura un index glycémique beaucoup plus faible qu'un bol alimentaire purement glucidique. D'où l'intérêt d'un repas bien équilibré, surtout dans le diabète, mais également dans le surpoids et l'obésité car le plus souvent les glucides à faible index glycémique sont plus satiétogènes.

Cependant, la maîtrise de cette notion d'index glycémique n'est à ce jour pas suffisante pour avoir donné lieu à des recommandations officielles, notamment pour l'alimentation du diabétique. C'est pourquoi il faudra l'utiliser avec précaution.

V-1-1-1-1-3. Les sources de glucides

Les glucides, en particulier complexes, constituent une forme de stockage de l'énergie que ce soit pour les animaux ou les végétaux. Ils sont, par conséquent, naturellement présents dans la plupart des aliments. La quantité et le type de glucides retrouvés sont toutefois extrêmement variables selon les aliments.

Les produits contenant naturellement une forte proportion de glucides simples sont les fruits, le lait, le miel et tout autre aliment à saveur sucrée. Les glucides complexes digestibles sont naturellement présents dans les féculents, c'est à dire les céréales, le pain, les légumineuses (haricots secs, pois, lentilles ...), ainsi que les pommes de terre et leurs dérivés. Les fibres alimentaires, glucides complexes non digestibles, proviennent, quasi intégralement, des produits d'origine végétale, fruits, légumes et produits céréaliers complets.

La fabrication et la transformation d'aliments par l'industrie alimentaire peuvent également être à l'origine d'ajout de glucides aux produits fabriqués. Ces glucides ajoutés peuvent avoir pour but d'augmenter la saveur sucrée des aliments mais ils servent également à améliorer l'aspect, la texture ou la durée de conservation des produits préparés. Les produits industriels les plus contributeurs en apports de glucides ajoutés sont les jus de fruits et les sodas, les confiseries, les desserts lactés, les glaces, les céréales de petit déjeuner et les biscuits.

Les études nutritionnelles réalisées sur la population française montrent que sur les quinze dernières années, la consommation d'aliments apportant des glucides simples n'a cessé d'augmenter sauf pour les fruits et le lait. Ce sont, ainsi, majoritairement les glucides simples ajoutés qui sont responsables de l'augmentation constatée. Au contraire, les aliments sources de glucides complexes sont de moins en moins consommés, même si cette baisse s'est stabilisée ces dernières années [ANSES 2011c].

Chez les adultes, les glucides sont, en moyenne, responsables de 40% des apports énergétiques quotidiens. Les glucides simples représentent entre le tiers et la moitié des glucides consommés. Chez les enfants les apports en glucides sont plus importants, ils représentent environ 50% de l'apport énergétique total. Mais, une plus grande proportion de ces apports est représentée par des glucides simples. Ceci est notamment dû à la consommation plus importante de lait et de produits laitiers chez les enfants en bas âge puis des sodas et jus de fruits chez des enfants plus grands.

V-1-1-1-2. Les protéines

Ce sont des macromolécules biologiques composées d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques : on parle ainsi de chaînes polypeptidiques. Lorsqu'elles sont ingérées, elles sont hydrolysées par des protéases et coupées en polypeptides qui fourniront des acides aminés à l'organisme. Certains acides aminés sont qualifiés d'essentiels car l'organisme ne peut pas les synthétiser et ils ne seront apportés que par l'alimentation. Leur dégradation apporte 4 kcal/g de protéines.

Les protéines sont les constituants fondamentaux des tissus vivants (muscles, peau, sang, hormones ...) et se renouvellent en permanence. Elles représentent une composante indispensable de l'alimentation dont le rôle nutritionnel est de fournir des acides aminés, de l'azote et de l'énergie, substrats nécessaires à la synthèse des protéines et des différents composés azotés de l'organisme. Toutefois, leur consommation est souvent associée à des graisses saturées, dont la consommation en excès augmente le risque cardiovasculaire.

La stabilité de la masse protéique est assurée par un équilibre strict entre les processus de synthèse et de catabolisme assurant ainsi leur renouvellement constant. L'apport de protéines alimentaires étant discontinu, la stabilité du compartiment protéique est le résultat d'une alternance entre les phases de jeûne où la protéolyse est supérieure à la synthèse, et la période postprandiale au cours de laquelle la synthèse protéique est supérieure à la protéolyse. Cet équilibre entre anabolisme et catabolisme est régulé essentiellement par la disponibilité en acides aminés qui stimulent la synthèse protéique, et l'insuline qui inhibe la protéolyse et stimule la synthèse. Ainsi, les protéines alimentaires et les substrats énergétiques qui les accompagnent au sein d'un repas sont capables de produire des réponses métaboliques variées, selon la nature du repas et des protéines elles-mêmes, et d'influencer le gain protéique postprandial.

Dans l'alimentation on distingue deux sources de protéines : végétales et animales. Les premières, bien que consommées plus rarement, présentent un intérêt nutritionnel majeur car elles sont souvent associées aux fibres et aux glucides au sein d'aliments peu onéreux. En effet, les protéines végétales sont principalement contenues dans les lentilles, pois chiches, graines de soja, quinoa, boulgour, et dans toutes les graines en général. Ainsi, le pain complet est aussi une source de protéines. Les protéines animales sont quant à elles contenues dans les viandes, les poissons et les œufs. Toutefois, les protéines animales sont souvent associées aux graisses saturées et doivent donc être consommées en quantités raisonnables. L'idéal est d'alterner ces deux sources afin d'apporter à l'organisme tous les acides aminés essentiels et nécessaires à son bon fonctionnement.

C'est à ce niveau qu'intervient la notion de qualité nutritionnelle des protéines. En effet, la teneur et la biodisponibilité des protéines et des acides aminés indispensables peuvent varier selon la nature des aliments protéiques, et ceci conditionne la capacité des aliments à satisfaire ou non les besoins de l'organisme pour la synthèse des protéines et des différents composés azotés. La qualité nutritionnelle des protéines est évaluée en comparant la composition en acides aminés indispensables des différentes sources de protéines au profil de

référence en acides aminés indispensables. On détermine ainsi un indice chimique pour chaque protéine alimentaire qui sera basé sur le rapport entre la concentration de chaque acide aminé indispensable dans la protéine étudiée et la concentration du même acide aminé dans la protéine de référence (la plus courante est l'albumine de l'œuf) [WHO 2007]. L'indice chimique d'une protéine est alors assimilé à celui de l'acide aminé ayant la valeur la plus faible. Une valeur supérieure ou égale à 100% traduit donc la capacité d'une protéine à satisfaire les besoins nutritionnels, tandis qu'une valeur inférieure à 100% signifie que l'acide aminé correspondant est limitant pour cette source alimentaire. Selon cette approche, les protéines du lait ou de la viande, et plus largement les protéines animales, ne présentent pas d'acide aminé indispensable limitant, et les régimes de type occidental, riches en protéines d'origine animale, permettent d'assurer un apport en acides aminés indispensables suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme. En revanche, la lysine est un acide aminé limitant dans les céréales (blé, maïs, riz), et les régimes alimentaires exclusivement basés sur ces aliments (régime indien ...) peuvent exposer à des carences en certains acides aminés essentiels.

Par ailleurs, la notion de biodisponibilité des acides aminés fournis par les protéines alimentaires peut être assimilée à celle de digestibilité, qui représente la proportion de protéines absorbées à partir de l'aliment. La digestibilité dépend de la structure de la protéine elle-même mais également des éventuelles modifications que cette structure a pu subir au cours de la préparation des aliments. La digestibilité est de 95% à 98% pour les protéines animales et de 75% à 95% pour les protéines végétales.

Ainsi, pour associer les notions de digestibilité/biodisponibilité et d'indice chimique des protéines, la Food Administration Organisation définit le PD-CAAS (Protein digestibility corrected amino-acid score) qui est la méthode de référence recommandée pour évaluer la qualité des protéines (PD-CAAS = indice chimique X digestibilité) [WHO 2007 ; AFSSA 2008]. Ce score représente l'utilisation protéique nette des aliments : elle est de 40% environ pour les protéines végétales de type maïs ou mil, 70% pour les protéines de viande, 87% pour l'albumine de l'œuf et 95% pour le lait de femme. En conséquence, dans un régime constitué d'une proportion importante de protéines animales, il n'y a pas de risque de carence en acides aminés indispensables, d'où l'importance d'une alimentation équilibrée [Tome 2009].

V-1-1-1-3. Les lipides

Également appelés graisses, ils sont d'origine végétale ou animale et comme les autres nutriments, ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Ils sont composés principalement d'acides gras, qui diffèrent les uns des autres par la longueur de leur chaîne carbonée et leur degré d'insaturation. Cette notion correspond à la présence ou non de doubles liaisons entre les différents carbones qui constituent la chaîne. On distingue ainsi les acides gras saturés, dont les atomes de carbone sont reliés entre eux uniquement par de simples liaisons, des acides gras insaturés, qui possèdent une ou plusieurs doubles liaisons sur leur chaîne carbonée.

Par ailleurs, on différencie les acides gras mono-insaturés qui ne possèdent qu'une double liaison, des acides gras polyinsaturés, qui présentent deux doubles liaisons ou plus. Parmi ces derniers, certains ne peuvent pas être produits par l'organisme et sont donc appelés acides gras « indispensables ». Ainsi, l'acide linoléique (C18 : 2 n-6) et l'acide alpha-linolénique (C18 : 3 n-3) font partie de ces acides gras indispensables et devront donc être apportés par l'alimentation.

Ces différents types d'acides gras ne présentent pas tous les mêmes intérêts nutritionnels et seront présents dans l'alimentation dans des proportions très variables. Ainsi, les lipides d'origine animale contiendront beaucoup d'acides gras saturés tandis que ceux d'origine végétale contiendront essentiellement des acides gras insaturés.

Ces dernières années, notre alimentation s'est beaucoup enrichie en graisses et les apports lipidiques sont devenus trop importants, notamment en acides gras saturés. Pourtant, l'effet d'une surconsommation de ces nutriments sur le métabolisme de certains tissus, foie et muscle squelettique en particulier, ne semble pas neutre. En effet, certains acides gras comme l'acide palmitique jouent un rôle important dans le développement de certaines anomalies métaboliques puisqu'ils altèrent la sensibilité à l'insuline et la réponse inflammatoire au sein de différents tissus, pouvant jouer un rôle dans l'installation du syndrome métabolique [Walrand 2010].

Mais de manière générale, les lipides consommés en excès peuvent entraîner une prise de poids et l'apparition de certaines maladies, en particulier cardiovasculaires. De plus, ils sont riches en calories (9 kcal/g) et plus facilement assimilés par l'organisme que les glucides, facilitant ainsi la prise de poids. Enfin, ils servent de moyen de transport aux vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K), sont des composants majeurs des membranes de nos cellules et participent à la synthèse de certaines substances telles que les hormones.

V-1-1-1-2. Les micronutriments

Il s'agit de nutriments dont le corps n'a besoin qu'en très faibles quantités, mais indispensables au fonctionnement de l'organisme. Les principaux micronutriments sont les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. Ces micronutriments sont indispensables à la bonne assimilation, à la bonne transformation, à la bonne utilisation des macronutriments. Toutefois, ils ne peuvent pas être fabriqués par l'organisme et doivent impérativement être apportés par une alimentation variée, équilibrée et de bonne qualité.

V-1-1-1-2-1. Les vitamines

Ce sont des substances organiques indispensables en petites quantités pour le bon fonctionnement de notre organisme. Ne pouvant être synthétisées par celui-ci (à l'exception de la vitamine D synthétisée par la peau sous l'effet des UV), elles doivent être obligatoirement apportées par l'alimentation. Elles ont un rôle fondamental dans de nombreux processus physiologiques.

En cas d'apport insuffisant, des carences peuvent survenir et occasionner de graves maladies (scorbut, béribéri, rachitisme ...). Il existe treize vitamines différentes parmi lesquelles on distingue deux catégories :

- les vitamines liposolubles, absorbées grâce aux lipides elles peuvent être stockées dans l'organisme : ce sont les vitamines A, D, E et K. Elles sont essentiellement apportées par les aliments d'origine animale et les huiles végétales ;

- les vitamines hydrosolubles : elles ne peuvent pas être stockées (sauf la vitamine B12) et leurs apports doivent donc être assurés quotidiennement par notre alimentation. Elles sont éliminées dans les urines en cas d'apport excédentaire : ce sont les vitamines C, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12. Ces vitamines sont apportées par la quasi-totalité des groupes d'aliments (viande, poisson, œufs, produits laitiers, céréales, fruits et légumes).

Tableau 46 : Les vitamines : propriétés et sources alimentaires [D'après ANSES 2011a].

Nom	Rôle	Quantités quotidiennes	Sources
Vitamine A Rétinol liposoluble	Nécessaire à la croissance, à la vue nocturne, essentielle au développement des os, de la peau et des cheveux.	1 à 1,5 mg	Lait, beurre, œufs, foie, légumes verts et jaunes.
Vitamine D Calciférol liposoluble	Intervient dans la formation des os, le métabolisme du calcium et du phosphore, nécessaire à l'absorption du calcium.	0,05 mg Exposition aux rayons UV indispensable.	Lait, huile de foie de morue, huile de saumon, thon, jaune d'œuf
Vitamine E Tocophérol liposoluble	Protège les tissus de l'oxydation.	15 mg (estimation)	Huiles végétales, grains de céréales, germe de blé, laitue.
Vitamine K liposoluble	Combat les hémorragies et les divers troubles hépatiques.	0,03 à 0,1 mg	Chou frisé, navet, épinard, chou de bruxelles.
Vitamine B1 Thiamine hydrosoluble	Participe à la dégradation des hydrates de carbonés, influence la fonction cardiaque et les nerfs.	1 à 2 mg	Céréales complètes, poisson, viande maigre, levure, lait, œufs.
Vitamine B2 Riboflavine hydrosoluble	Nécessaire au métabolisme cellulaire et à la transformation des aliments en énergie. influence la production hormonale.	1,5 à 2 mg	Céréales complètes, légumes verts, viande maigre, levure, lait, œufs.
Vitamine B3 Vitamine PP hydrosoluble	Possède une action vasodilatatrice et intervient comme réparateur de la molécule d'ADN lorsque celle-ci est endommagée par des rayonnements, des polluants, des toxines, ou des médicaments.	30 à 35 mg	Levure de bière, levure de boulanger, paprika, thon, saumon, sardine, riz complet, pain complet.
Vitamine B5 Acide Pantothénique hydrosoluble	Favorise la croissance et la résistance de la peau et des muqueuses. Préviens les troubles de la pilosité et des ongles. Impliquée dans le développement du système nerveux.	10 mg	Levure de bière, foie et abats des animaux, jaune d'œuf, cacahuètes, champignons crus, saumon, riz complet.
Vitamine B6 Pyridoxine hydrosoluble	Présente dans la formation des globules rouges et des anticorps.	2 mg	Céréales complètes, levure, viande, germe de blé, bananes, légumes.
Vitamine B8 Biotine hydrosoluble	Intervient dans la composition des constituants majeurs des muscles. Intervient dans la synthèse des acides gras et dans l'action de la testostérone sur la synthèse des protéines dans les testicules.	-	Levure, foie, œufs, flocons d'avoine, champignons, riz, avocat, haricots, bananes, viande rouge, fraise, tomate, pain complet.
Vitamine B9 Acide Foliique hydrosoluble	Comparable à la vitamine B8. Détruite par la chaleur et l'oxydation, une partie est synthétisée par les bactéries intestinales. Synthèse des acides nucléiques et des globules rouges.	0,4 mg	Levure, foie, germes de blé, épinards, œufs, fenouil, fromages à pâte molle, tomate, laitue, brocolis, flocons d'avoine, banane, riz, thon, carotte, viande rouge.
Vitamine B12 Cyanocobalamine hydrosoluble	Favorise la croissance et la formation des globules rouges.	5 à 10 µg	Poisson, viande, foie, lait.
Vitamine C Acide ascorbique hydrosoluble	Participe à la synthèse du tissu conjonctif, des hormones et à la cicatrisation.	75 mg	Agrumes, baies, chou, pommes de terre, légumes frais, tomates, acérola, kiwis, cassis.

Elles ont des rôles variés notamment sur le système immunitaire en stimulant les défenses de l'organisme (vitamines A, C et E), sur la structure osseuse en participant à sa construction et sa consolidation (vitamine D), sur la coagulation via des facteurs de coagulation qui nécessitent des vitamines pour fonctionner correctement (vitamine K), sur le système oculaire (vitamine A), etc. Le tableau 46 reprend les propriétés de ces vitamines et leur rôle dans le fonctionnement de l'organisme.

V-1-1-1-2-2. Les sels minéraux et les oligoéléments

En plus de l'eau et des matières organiques (macronutriments), les aliments contiennent également des minéraux (Tableau 47). Ce sont des composants de l'organisme d'origine minérale que l'on différencie par leur teneur dans le corps. Ainsi, les sels minéraux existent en quantités relativement élevées dans l'organisme (de l'ordre de plusieurs grammes) : ce sont le calcium (Ca), le sodium (Na), le magnésium (Mg), le phosphore (P), le chlore (Cl) et le potassium (K), tandis que les oligoéléments sont présents en très faibles quantités et même parfois seulement à l'état de traces. On en compte une vingtaine parmi lesquelles il y a l'arsenic (As), le bore (B), le chrome (Cr), le cobalt (Co), le cuivre (Cu), le fer (Fe), le fluor (F), l'iode (I), le manganèse (Mn), le molybdène (Mo), le nickel (Ni), le sélénium (Se), le silicium (Si), le vanadium (V) et le zinc (Zn). La proportion des minéraux par rapport au poids total de l'organisme est peu élevée. Pourtant, les minéraux ont des effets importants sur le fonctionnement biologique. L'organisme détient peu de réserves pour certains de ces minéraux. Il suffit cependant de privilégier une alimentation simple et variée pour apporter tous ceux dont le corps a besoin. Cependant, certains oligoéléments (aluminium, cadmium, mercure, plomb) peuvent être mis en évidence dans notre organisme du fait de contaminations de diverses natures (alimentaire, air), mais leurs effets biologiques sont limités à leur toxicité.

Ils peuvent endosser diverses fonctions et intervenir dans la constitution des tissus, dans l'homéostasie, dans l'excitabilité neuromusculaire, dans la synthèse hormonale, enzymatique, etc., soit par incorporation directe, soit par un mécanisme catalytique. Par exemple le calcium et le phosphore servent à fabriquer la matière osseuse et entrent dans sa composition, tandis que le cuivre ou le chrome ne sont utilisés que comme catalyseurs. Leur rôle est essentiel dans la synthèse des protéines, le transport de l'oxygène, la régulation de la glycémie par l'insuline, la fabrication d'hormones thyroïdiennes, la synthèse d'hémoglobine, la contraction musculaire, etc. Par ailleurs, comme le rein élimine les minéraux quotidiennement, notre alimentation doit en apporter chaque jour en quantités suffisantes.

Tableau 47 : Caractéristiques de quelques sels minéraux [D'après ANSES 2011a].

Nom	Rôle	Quantités quotidiennes	Sources
Calcium (Ca)	Composant des os et des dents, participe à la synthèse et à la libération des neurotransmetteurs.	1100 mg	Laitages, amandes, noix, noisettes, fruits secs (figues, dattes), pissenlit, crustacés, cresson, soja en grains.
Chrome (Cr)	Intervient dans le métabolisme et dans la production d'énergie.	<0,005 mg	Levure de bière, huiles végétales, céréales, céréales complètes.
Iode (I)	Régulateur du fonctionnement thyroïdien.	0,1 - 0,2 mg	Algues, morue fraîche, moules, huîtres, ananas, crustacés, légumes verts.
Fer (Fe)	Essentiel à notre vie, il est à la base de l'hémoglobine, véhicule l'oxygène de nos cellules.	0,5 - 5 mg	Persil, ortie, foie, cacao, jaune d'œuf, lentilles, amandes, abricots, cresson, noisettes, huîtres, céréales complètes.
Magnésium (Mg)	Constituant des os, mais son action est plus cellulaire, il intervient dans les réactions énergétiques.	250 mg	Cacao, bigorneaux ou escargots de mer, flocons d'avoine, légumes verts, fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes), pain complet.
Manganèse (Mn)	Intervient dans la croissance osseuse, la lubrification et souplesse des cartilages. Anti allergique universel.	2 à 5 mg	Gingembre, céréales complètes, soja, ananas, thé, légumineuses, amandes, bananes, crustacés.
Potassium (K)	Intervient dans l'équilibre acido-basique, il régule la teneur cellulaire en eau, transmet l'influx nerveux aux muscles.	3,5 à 4 g	Bananes, légumes frais et secs, artichaut, avocat, chocolat, fruits frais, bière, champignons, persil.
Sélénium (Se)	Anti oxydant puissant surtout en synergie avec Vit C, E et A.	0,05 mg	Levure de bière, ail, oignons, poissons de mer, foie, chou, céréales, ananas.
Zinc (Zn)	Entre dans plus de 100 fonctions enzymatiques. Indispensable.	0,4 à 16 mg	Huîtres, cresson, céréales complètes, champignons, oignons, jaune d'œuf, noix, brocolis, hareng.

Ainsi, une alimentation équilibrée doit satisfaire les besoins de l'organisme en apportant tous les nutriments nécessaires à son fonctionnement. Ceci n'est possible qu'avec la variété des aliments qui doivent être consommés sans excès pour ne pas provoquer de surcharge pondérale.

V-1-1-2. Prise en charge du patient à risque

V-1-1-2-1. Préambule

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il me paraît indispensable de bien situer le contexte psychologique encadrant les règles de l'hygiène alimentaire. En effet, les individus concernés par le syndrome métabolique sont la plupart du temps en surpoids et très souvent au stade de l'obésité. C'est pourquoi le sujet de l'alimentation reste toujours délicat. La plupart de ces personnes ont été exposées toute leur vie au problème du surpoids et ont souvent suivi de nombreux régimes alimentaires hypocaloriques afin de perdre leur surplus pondéral. Elles se trouvent alors en situation d'échec et ceci se ressent fortement sur leur façon d'aborder le problème de l'alimentation. C'est pourquoi il ne sera jamais ici question de « régime », mot trop saturé de connotations péjoratives pour pouvoir être utilisé efficacement au sein d'un projet thérapeutique.

Ainsi il est indispensable de tenir compte de l’histoire de la maladie de chaque patient afin d’établir un prise en charge à la hauteur des possibilités de chacun. C’est-à-dire que les objectifs du thérapeute doivent s’accorder avec les volontés du patient et la stratégie de prise en charge devra se construire en adéquation avec celles-ci. En parallèle de la prise en charge diététique, il pourra alors être utile de mettre en place un suivi psychologique qui pourra aider le patient dans sa démarche de réduction pondérale en favorisant le maintien de ses efforts dans le temps.

De plus, un entretien préalable avec le patient permet de le situer dans l’échelle de prise en charge. En effet, celle-ci sera nécessairement différente dans le cadre d’un syndrome métabolique « simple » (sans diabète, ni obésité morbide, ni hypertension sévère) et dans le cadre d’un diabète de type 2 accompagné d’une hypertension artérielle. C’est pourquoi nous évoquerons dans un premier temps les règles d’hygiène alimentaire fondamentales, valables pour tout un chacun afin de favoriser un bon état de santé, puis nous préciserons quelques règles spécifiques aux états pathologiques pouvant être associés au syndrome métabolique, à savoir le diabète, l’hypertension artérielle et les dyslipidémies.

V-1-1-2-2. L’enquête alimentaire

En plus de l’histoire de la maladie du patient, le thérapeute devra réaliser une enquête alimentaire qui lui révélera les habitudes du patient. Elle est indispensable au diététicien pour établir un profil du patient et cibler les erreurs alimentaires qu’il commet au quotidien et qui peuvent expliquer son état de santé actuel. D’autre part, elle l’aidera à établir un programme alimentaire individuel, adapté spécifiquement à chaque patient et qui sera d’autant plus efficace qu’il sera calqué sur son mode de vie habituel.

Pour réaliser ce type d’enquête, le diététicien demandera au patient de remplir un tableau (Tableau 48) où il précisera chaque jour la nature et la quantité des aliments qu’il consomme, en indiquant le mode de cuisson, le morceau de viande choisi, le type de pain consommé, etc. Ainsi, le thérapeute pourra évaluer approximativement l’apport calorique quotidien du patient et cibler dans un premier temps les erreurs les plus importantes. Par la suite, lors des entretiens suivants il abordera d’autres erreurs en étant de plus en plus précis quant aux conseils qu’il pourra lui donner.

Tableau 48 : Relevé alimentaire à compléter par le patient.

	Petit déjeuner	Déjeuner	Dîner	Collations
Lundi				
Mardi				
Mercredi				
Jeudi				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				

Ce relevé alimentaire devra être complété par le patient si possible pendant une semaine, sinon au moins quelques jours, avant chaque consultation du diététicien. Il permettra de suivre l'évolution de ses habitudes alimentaires, de voir s'il a bien assimilé les conseils de la consultation précédente et s'il les applique au quotidien. Cependant, il faut toujours garder à l'esprit que le relevé alimentaire apporte des informations très subjectives car le patient aura tendance (volontairement ou non) à minimiser les quantités d'aliments consommées et il sera plus prudent de considérer à la hausse les informations recueillies dans le relevé alimentaire.

V-1-1-2-3. L'alimentation équilibrée

Chez la plupart des sujets présentant un syndrome métabolique, il existe une altération de l'équilibre alimentaire, avec une ration journalière nettement hypercalorique et une balance glucides/lipides clairement en faveur des lipides.

En effet, l'alimentation de l'ensemble de la population des pays industrialisés s'est considérablement enrichie en graisses ces dernières décennies, notamment avec l'essor de la restauration rapide, les déjeuners au travail éloigné du domicile, les plats industriels ... Les raisons sont multiples et la conséquence est l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Le principal enjeu de l'éducation thérapeutique de ces patients au niveau alimentaire sera de leur faire prendre conscience que leur principal ennemi est le gras et non les glucides. En effet, une des principales idées reçues des patients réside dans l'idée que pour perdre du poids, il faut diminuer en priorité les apports glucidiques. Or dans 98% des cas, c'est l'apport lipidique qui est trop important. Nous allons donc revoir ici les apports journaliers conseillés en nutriments pour un bon équilibre alimentaire.

V-1-1-2-3-1. Composition quantitative : l'apport calorique journalier

Il est évalué par le diététicien au regard du relevé alimentaire du patient et permet d'établir un point de départ dans la prise en charge diététique. Dans le cadre du syndrome métabolique, la plupart des patients sont en surpoids et leur ration calorique journalière est en fait bien supérieure aux dépenses énergétiques de leur organisme.

Il s'agira donc dans un premier temps de ramener cet apport à la normale, sans chercher à établir de régime restrictif trop difficile à maintenir dans la durée et qui pourrait exposer à des risques de carences et de troubles du comportement alimentaire. On précisera bien au patient qu'il s'agit de restaurer l'équilibre alimentaire. Pour cela, on définira des rations alimentaires de glucides, lipides et protéines afin d'assurer un apport nutritionnel et énergétique équilibré.

Ainsi, chez l'adulte âgé de 20 à 40 ans et dans le cadre des activités habituelles, pour la majorité de la population, les apports journaliers conseillés en énergie sont de 2200 kcal pour les femmes et de 2700 kcal pour les hommes. Cependant, une baisse de l'apport calorique de 30% par rapport à celui de départ est suffisante pour une perte de poids progressive et durable sans frustration excessive qui risquerait de conduire à l'échec. Les apports journaliers

conseillés en énergie varient beaucoup en fonction de l'âge du sexe et du poids (Tableau 49) c'est pourquoi le conseil nutritionnel devra être très personnalisé.

Tableau 49 : Apports énergétiques conseillés pour la population française [ANSES 2011d].

Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	ANC en énergie (kcal)
Garçons	2	12,2	1100
	3	14,6	1200
	4	16,9	1300
	5	19	1400
	6	21	1700
	7	24	1900
	8	27	2000
	9	30	2100
	Filles	2	11,8
3		14,2	1100
4		16,5	1200
5		18,5	1400
6		21,2	1600
7		24	1700
8		27	1800
9		30	2000
Garçons		10-18	30
	40		2500
	50		2800
	60		3100
	70		3400
	80		3700
Filles	10-18	30	2100
		40	2400
		50	2600
		60	2700
		70	2900
		Hommes	20-40
Femmes	20-40	60	2200
Hommes	41-60	70	2500
Femmes	41-60	60	2000
Hommes ou femmes	61-75*		36 par kg de poids corporel

*pour les personnes de plus de 80 ans, il n'existe pas de données permettant de faire des recommandations ; ANC : apports nutritionnels conseillés.

L'importance de mesurer cet apport calorique réside dans le contrôle de la balance énergétique afin d'éviter le stockage de l'énergie consommées en excès. Cependant, il faut également s'intéresser à la composition qualitative de cet apport calorique.

V-1-1-2-3-2. Composition qualitative : l'équilibre alimentaire

Seuls les macronutriments apportent de l'énergie à l'organisme, c'est pourquoi dans la suite de l'exposé il ne sera pas question des micronutriments qui, bien qu'indispensables, sont apportés en quantités suffisantes par une alimentation variée telle que nous allons l'envisager. Ainsi le tableau 50 décrit les proportions de chacun des groupes de macronutriments qui constituent une ration alimentaire équilibrée.

Tableau 50 : Proportions des macronutriments pour une ration alimentaire équilibrée.

Propriétés	Protides	Glucides	Lipides
Densité énergétique	4 kcal/g	4 kcal/g	9 kcal/g
Ration équilibrée	11-15%	50-55%	35-40%

Ces ratios sont importants à retenir pour l'analyse des relevés alimentaires car ils permettent de cerner rapidement les erreurs les plus grossières. Dans le cadre d'une prise en charge diététique, il s'agit le plus souvent de réduire l'apport en lipides qui sont presque toujours consommés en large excès et qui présentent une densité énergétique supérieure aux glucides. Pour ces derniers, la ration quotidienne est souvent satisfaisante, mais des erreurs seront fréquentes dans le choix des aliments glucidiques. Enfin, la ration protéique est le plus souvent normale et on ne la modifiera que dans certains cas particuliers.

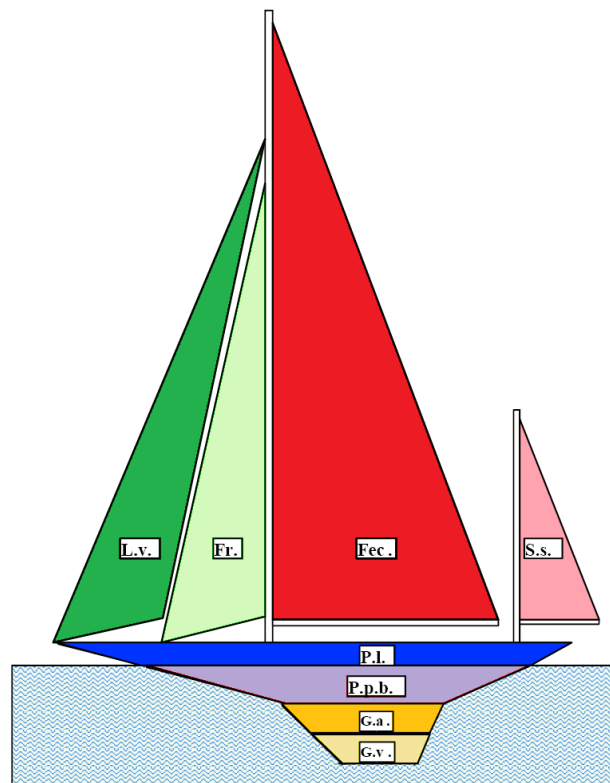


Figure 41 : Le bateau de l'équilibre alimentaire : « Qui veut voyager loin gonfle focs et grand voile ».

L.v. : Légumes verts ; Fr. : Fruits ; Fec. : Féculents et farineux ; S.s. : Sucres simples ; P.l. : Produits laitiers ;
P.p.b. : Produits pêche et boucherie ; G.a. : Graisses animales ; G.v. : Graisses végétales.

Ainsi, certains outils pédagogiques, comme le bateau représenté sur la figure 41, peuvent permettre aux patients de cerner la psychologie de la prise en charge sans se sentir perdus dans les termes scientifiques qui permettent aux thérapeutes de considérer les problèmes alimentaires. Ce bateau représente l'équilibre que le patient devra atteindre, notamment en « gonflant les focs », représentant les légumes verts et les fruits, et « la grand voile », les féculents, trois classes d'aliments qu'il devra privilégier pour avancer vers un bon équilibre alimentaire. L'eau, sur laquelle flotte le bateau, devra faire partie de l'alimentation et sa consommation devra être d'au moins un litre et demi par jour.

Ainsi, un repas équilibré doit comporter cinq catégories d'aliments, chacun ayant son rôle à jouer dans l'équilibre alimentaire :

- une portion de féculents ou glucides complexes (souvent composée de pain et d'un autre produit glucidique) ;
- une portion de fibres (légumes verts crus ou cuits) ;
- une portion de protéines (viande, poisson, œufs ...) ;
- un produit laitier (laitage frais, fromage) ;
- une portion de fruits (crus ou cuits).

De plus, le Programme National Nutrition Santé recommande la consommation de cinq portions de fruits et légumes par jour, objectif nécessaire pour satisfaire les besoins en fibres, vitamines et sels minéraux de l'organisme.

Nous allons maintenant expliquer comment associer les différents macronutriments au sein de repas équilibrés en tenant compte de la ration calorique journalière et déterminer pourquoi la proportion de certains macronutriments doit être réduite tandis que d'autres seront à privilégier.

V-1-1-2-3-2-1. Les lipides

Les lipides alimentaires sont aujourd'hui largement incriminés dans l'augmentation de la prévalence du surpoids dans les pays industrialisés. En effet, leur faible capacité à promouvoir leur oxydation, leur faible effet rassasiant et de leur capacité à augmenter la densité calorique des aliments les désignent dans ce rôle. Par ailleurs, les capacités de stockage des lipides dans les tissus adipeux sont sans commune mesure avec celle des autres substrats [Basdevant 2006].

Leur apport quotidien doit représenter idéalement 30% de la ration calorique, c'est-à-dire 60 g de lipides par jour pour une femme et 80 g pour un homme. En pratique, il est très difficile de descendre en deçà de 35% car ces quantités correspondent aux lipides de constitution de nombreux aliments et sont vecteurs des vitamines liposolubles indispensables à l'organisme [Ziegler 1997]. Il ne s'agit donc pas de proscrire les graisses de l'alimentation mais d'en maîtriser les apports et les sources afin de n'en conserver que les bienfaits.

V-1-1-2-3-2-1-1. Le point de vue du thérapeute

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'origine des aliments lipidiques conditionne leur composition qualitative en acides gras. Ainsi, les graisses d'origine animale sont souvent riches en acides gras saturés, que l'on retrouvera donc principalement dans le fromage, le beurre, les viandes grasses, certaines charcuteries, mais également dans les viennoiseries, les barres chocolatées et de nombreux aliments transformés. Le tableau 51 regroupe les aliments riches en acides gras saturés.

Tableau 51 : Aliments riches en acides gras saturés [D'après ANSES 2011b].

Teneur en acides gras saturés (g/100g)	Lait et produits laitiers	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
80 - 90			Corps gras genre végétaline, graisse ou huile de coprah		
50 - 65	Huile de beurre, beurre		Beurre de cacao		
40 - 50		Suif de mouton Saindoux	Noix de coco sèche		Sauce béarnaise
30 - 40		Graisse de canard graisse de poulet graisse de dinde lard cru		Huile de menhaden	Margarine
25 - 30	Beurre allégé, fromage de chèvre sec, fromage triple crème	Graisse d'oie	Noix de coco fraîche	Huiles de poisson, huile de sardine	Pâte feuilletée cuite
20 - 25	Fromage frais 70% MG aromatisé, crème de lait liquide, crème fraîche, fromage double crème, Roquefort, crottin		Margarine végétale	Huile de hareng	Barre noix de coco enrobée
18 - 20	Fromage fondu 70% MG, Beaufort, Cantal, fromage de chèvre mi-sec, Comté, fromage bleu, Munster, Maroilles		Huile d'arachide, huile de germes de blé, lait de coco		Sauce hollandaise Chocolat au lait
16 - 18	Morbier, Vacherin, Gouda, Saint-Nectaire, Raclette, Émmmental, Brie, Parmesan, Tomme, Reblochon, Édam	Chorizo sec Salami Rillettes	Pâte à tartiner allégée Noix du Brésil	Huile de foie de morue	Chocolat à croquer, pâte brisée cuite
14 - 16	Lait entier en poudre, Gouda, Chaource, Pont l'Évêque, Saint-Paulin	Pâté de foie de porc	Huile d'olive vierge, margarine au tournesol, huile de soja, huile de sésame		

Ces acides gras saturés sont très athérogènes (acides laurique, myristique et palmitique surtout) et sont responsables des effets délétères des graisses sur le système cardiovasculaire. Ainsi, leur apport devrait être inférieur à 8% de l'apport calorique total. Cette restriction des graisses saturées a également pour avantage de ramener les apports alimentaires en cholestérol en dessous de 300 mg/jour car cholestérol et graisses saturées sont en général apportés par les mêmes aliments. Cet objectif peut être réalisé en remplaçant les produits laitiers normaux par des équivalents écrémés ou demi-écrémés, en remplaçant les viandes grasses par des viandes maigres, en favorisant la consommation de poissons et en évitant les fritures et l'adjonction de graisses saturées dans les plats cuisinés (beurre, sauces) [ANSES 2011b].

La population française consomme actuellement une quantité excessive de ces acides gras insaturés (16% des apports énergétiques en moyenne) ce qui a conduit l'Afssa (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) à établir ces recommandations concernant les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour ce type de lipides. Ainsi, les experts ont suivi une démarche novatrice en considérant à la fois le besoin physiologique en lipides, qui correspond à ce dont l'organisme a besoin pour assurer son fonctionnement, mais également l'apport en lipides nécessaire à la prévention de certaines pathologies (syndrome métabolique, diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, cancers, notamment sein et côlon, et autres pathologies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge).

Ainsi, les acides gras de la série n-6 (acide linoléique et dérivés supérieurs) seront à privilégier car ils ont un effet hypocholestérolémiant mais leur apport sous forme d'huile de tournesol, de maïs ou de pépin de raisin, doit rester dans des limites raisonnables (10 à 15 g/jour), un excès pouvant entraîner la production de lipoperoxydes potentiellement néfastes [Monnier 1989]. Les acides gras de la série n-3, fournis par certaines huiles végétales (colza, noix, soja) sous forme d'acide alpha-linolénique ou par les huiles et chairs de poissons gras (acide eicosapentaénoïque et des dérivés supérieurs), sont intéressants pour leurs effets hypotriglycéridémiant et antithrombogène [Leaf 1988]. Les doses doivent être suffisantes, ce qui revient à préconiser une consommation régulière de poissons gras. Les graisses monoinsaturées, non peroxydables [Parthasarathy 1990], devraient représenter au minimum 10%, au plus 20% de la ration calorique quotidienne. Elles entraînent en effet une baisse du cholestérol total sans diminution parallèle du HDL cholestérol.

Les experts recommandent donc de diversifier les apports en lipides végétaux et animaux :

- en variant les huiles végétales d'assaisonnement, en privilégiant celles riches en acide alpha-linolénique (colza ou noix par exemple), acide gras indispensable, précurseur de la famille des omégas 3, dont l'ANC a été fixé à 1% de l'apport énergétique ;

- en consommant au moins deux portions de poisson par semaine. Les poissons gras (saumon, maquereau, hareng ou sardine) sont une source quasi exclusive d'acides gras essentiels oméga 3 à longue chaîne (acide docosahexaénoïque (DHA) et acide eicosapentaénoïque (EPA) notamment), essentiels au bon fonctionnement de notre organisme et qui ont un rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Les ANC de l'EPA et du DHA ont été fixés à 250 mg/jour ;

- en limitant la consommation d'aliments riches en acides gras saturés néfastes pour le fonctionnement cardiovasculaire (fromages, beurre, viandes grasses, charcuteries, viennoiseries, barres chocolatées et de nombreux aliments transformés).

Enfin, dans le cadre de la recherche de l'équilibre alimentaire, les lipides sont des nutriments défavorables à l'atteinte des objectifs thérapeutiques de réduction pondérale. En effet, ils ont un faible pouvoir satiétogène : pour deux repas apportant une même ration calorique, l'un à base de glucides, l'autre très riche en lipides, le second provoquera une

consommation énergétique accrue au repas suivant contrairement au premier. L'apport énergétique quotidien est donc spontanément plus élevé lorsque l'alimentation est riche en lipides. De plus, un repas riche en lipide sera peu rassasiant, c'est-à-dire que la consommation calorique spontanée au cours du repas sera plus importante que lors d'un repas riche en glucides. Les lipides sont donc peu satiétogènes et peu rassasiants, deux qualités recherchées pour les aliments en diététique.

V-1-1-2-3-2-1-2. L'éducation thérapeutique du patient

Le point de vue du thérapeute est très technique lorsque l'on se met à la place du patient. Il s'agit donc de retranscrire dans un discours simple, que le patient peut comprendre facilement, les recommandations scientifiques. Pour cela, les thérapeutes disposent d'outils pédagogiques tels que des fiches récapitulatives qui permettent de comparer les aliments en fonction de leur teneur en lipides et d'évaluer la quantité de lipides qu'ils contiennent (Figures 42 et 43).

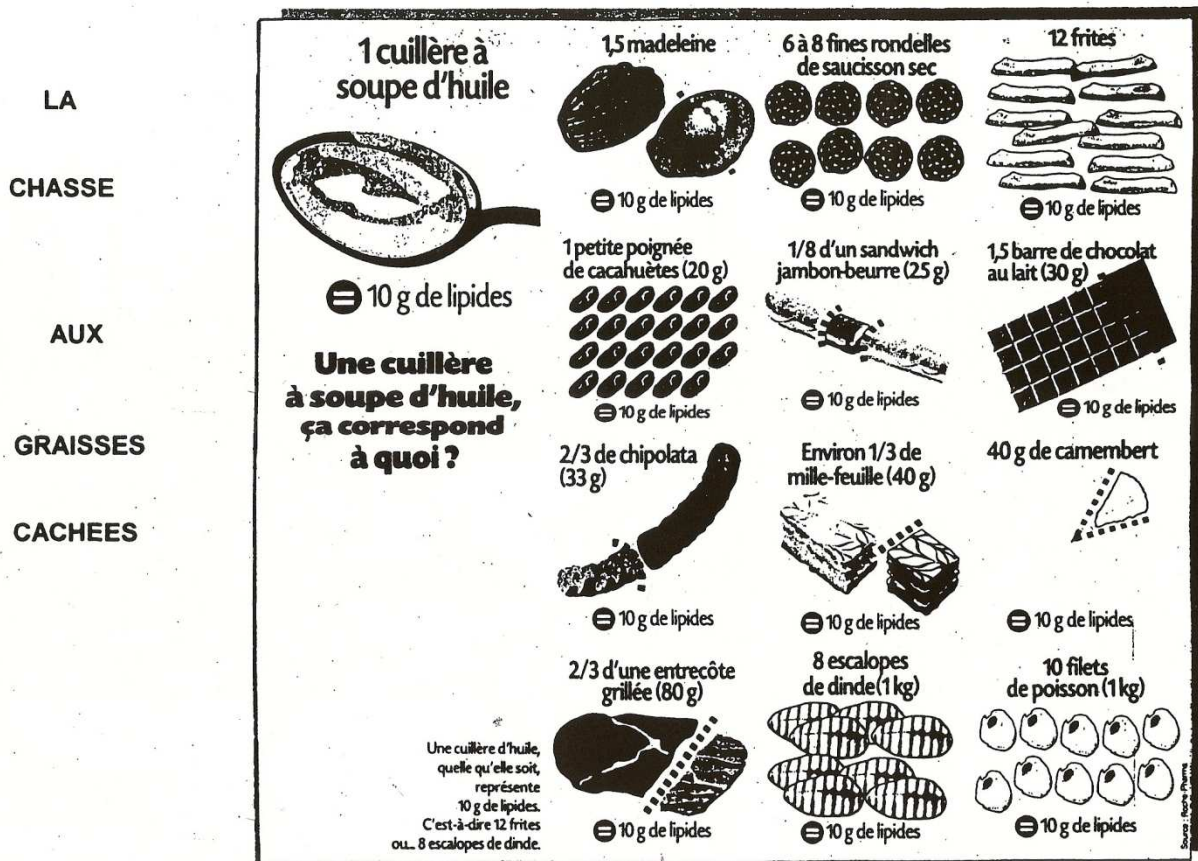
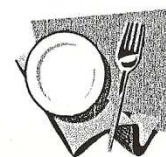


Figure 42 : Comparaison des aliments pour une même teneur en lipides [CHU Dupuytren M.I.B. 2009].

EQUIVALENCES PRATIQUES EN MATIERES GRASSES

en cuillères à soupe d'huile

GRAISSES CACHÉES



1 cuillère à soupe :

1 côtelette de porc grillée (dans le filet)
6 à 8 fines tranches de saucisson
40g de fromage (1/6 camembert à 45%MG)
20g de cacahuètes (1 petite poignée)
1 croissant
1 saucisse "snack" ou knacki"
1 petit paquet de chips (30g)
1 madeleine 1/2



2 cuillères à soupe :

1/2 avocat
40g de rillettes
1 part de quiche (120g)
1 croque-monsieur
1 entrecôte (200g)
2 côtelettes d'agneau
40g (1 tranche) de foie gras



3 cuillères à soupe :

1 friand
1 boudin
1 petite plaque de chocolat (100g)
1 millefeuille



Figure 43 : Équivalences pratiques des teneurs en lipides des aliments [CHU Dupuytren M.I.B. 2009].

Ainsi, pour expliquer au patient que l'apport calorique journalier en lipides ne doit pas excéder 35% de la ration calorique totale, on choisira un discours plus imagé : une cuillère à soupe d'huile correspond à 10 g de lipides et chaque jour il ne faut consommer que 60 g (pour une femme) ou 80 g (pour un homme) de lipides, soit respectivement 6 ou 8 cuillères à soupe d'huile par jour. Ainsi, tous les aliments voient leur quantité de lipides ramenée à un équivalent de cuillères à soupe d'huile. C'est plus facile à mémoriser et à utiliser au quotidien et des documents tels que ceux représentés par les figures 42 et 43 peuvent être confiés au patient comme aide mémoire. Accrochés sur le réfrigérateur par exemple, ils peuvent être utilisés chaque jour jusqu'à ce que les automatismes se mettent en place.

Outre la quantité de lipides à consommer par jour, la notion de graisses cachées est importante à intégrer pour le patient. En effet, il est facile de connaître sa consommation d'huile ou de beurre par jour car le patient connaît bien la nature lipidique de ces aliments. En revanche, la teneur en lipides de nombreux aliments est méconnue du grand public. Ainsi, ces pense-bêtes permettent de dénicher les graisses cachées au sein d'aliments de la consommation quotidienne. Par exemple, un avocat représente environ 4 cuillères à soupe d'huile, soit 40g de lipides. De même, une part de quiche représente 2 cuillères à soupe d'huile, un croissant une cuillère à soupe, etc. Ainsi, le patient peut facilement s'y retrouver dans son alimentation, évaluer et contrôler sa consommation lipidique.

Enfin, une dernière notion est importante à inculquer au patient : c'est le concept de « bonnes » et « mauvaises » graisses. Cette idée est de mieux en mieux acceptée avec les campagnes des groupes agro-alimentaires concernant les bienfaits des oméga-3, ces acides gras polyinsaturés dont nous avons parlé dans le paragraphe précédent. En effet, d'après les allégations santé des industriels de l'alimentation, ces acides gras limitent le mauvais cholestérol et favorisent la prévention cardiovasculaire. Ainsi, le grand public a compris l'importance de ces lipides pour l'organisme et il faudra donc inciter le patient à les consommer préférentiellement en favorisant les huiles végétales, notamment de colza, de pépins de raisin, de tournesol ... et les graines oléagineuses comme les noix, noisettes ... dans son alimentation. En revanche, ce qui est souvent moins bien compris, c'est que les graisses animales sont néfastes pour le système cardiovasculaire. C'est-à-dire qu'il ne faut pas uniquement augmenter la consommation d'huiles végétales pour assimiler des oméga-3, mais surtout limiter l'apport en acides gras saturés qui eux détériorent le système cardiovasculaire. Il faudra donc consommer moins de beurre, fromages et viandes grasses et privilégier à la place les lipides d'origine végétale et les viandes maigres. On pourra par exemple proposer de remplacer le beurre (riche en graisses saturées) que l'on met sur les tartines le matin par une margarine végétale (riche en graisses polyinsaturées), remplacer la côte de porc par un filet de volaille, les saucisses par du jambon blanc, la mayonnaise par une sauce blanche au yaourt, le fromage affiné par un fromage frais (plus riche en eau mais moins en graisses), le fromage blanc ou la crème dessert par un yaourt à 20% de matières grasses, une compote industrielle par un fruit frais ...

Éventuellement, on pourra aussi expliquer au patient que lors d'un repas riche en lipides, la prise alimentaire sera plus importante car ils sont peu rassasiants et qu'en plus de ça ils induiront la prise d'une ration plus copieuse au repas suivant car ils sont peu satiétogènes. Ces deux notions sont intéressantes à faire comprendre au patient car elles peuvent lui permettre d'adapter lui-même son régime alimentaire en fonction de ses besoins et de ses points faibles. Ainsi, un « gros-mangeur » pourra choisir des aliments très rassasiants et peu caloriques, tandis que le « grignoteur » pourra privilégier des aliments satiétogènes pour éviter les « petits creux » entre les repas.

Enfin, au quotidien il s'agira d'équilibrer l'apport en lipides au sein d'un même repas. C'est-à-dire que pour un déjeuner par exemple, si l'on choisi de se faire plaisir en consommant de la charcuterie (en quantité raisonnable : 20 g de saucisson, de pâté de campagne, de boudin noir ...) en hors d'œuvre, il faudra éviter tout apport lipidique supplémentaire au cours du repas. Celui-ci pourra alors être composé d'une viande maigre, de légumes verts et de féculents cuits à la vapeur, d'un laitage à 20% de matière grasses et d'un fruit. Ou bien si l'on a très envie d'une viande grasse (saucisses, confit de canard, côte de porc ...), l'entrée se composera de crudités assaisonnées d'une sauce légère, le plat pourra être accompagné de légumes et féculents à la vapeur et être suivi d'un laitage et d'un fruit. Le conseil clé sera donc d'éviter d'associer deux types d'aliments gras au sein d'un même repas. Ainsi, en modulant simplement les apports lipidiques au sein d'un même repas, les progrès en matière de surcharge pondérale et les bénéfices cardiovasculaires peuvent être rapidement considérables.

V-1-1-2-3-2-2. Les glucides

V-1-1-2-3-2-2-1. Le point de vue du thérapeute

Contrairement aux lipides, ces nutriments présentent un grand intérêt pour le thérapeute en raison de leurs nombreuses propriétés nutritionnelles. En effet, par rapport aux lipides qui sont consommés presque systématiquement en trop grande quantité par l'ensemble de la population des pays industrialisés, les glucides sont rarement consommés en excès et méritent le plus souvent de prendre une place plus importante dans l'alimentation des patients. L'apport nutritionnel conseillé est de 4 à 5 g de glucides par kilogramme de poids corporel et par jour, soit 50 à 55% de la ration calorique quotidienne [ANSES 2011c].

Dans le cadre d'un retour à l'équilibre alimentaire, ils présentent plusieurs intérêts :

- ils apportent l'énergie nécessaire au bon fonctionnement des muscles et du cerveau et sont donc indispensables pour un bon état de forme [Fricker 1995] ;
- ils assurent le maintien de la masse musculaire en évitant l'utilisation des protéines musculaires pour la néoglucogenèse [Ziegler 1997] ;
- ils ont un bon pouvoir rassasiant et satiétogène ;
- ils induisent une thermogénèse postprandiale élevée et augmentent ainsi la dépense énergétique liée à la digestion [Fricker 1995] ;
- ils évitent la déshydratation et l'hypotension orthostatique [Ziegler 1997].

Cependant, il faut bien avoir en tête que tous les glucides alimentaires ne présentent pas le même intérêt en diététique : on distingue ainsi les glucides simples des glucides complexes.

V-1-1-2-3-2-2-1-1. Les glucides simples

Les glucides simples (mono- et disaccharides) ne devront être conservés dans l'alimentation que pour leur qualité gustative, mais en quantité la plus faible possible car leur index glycémique est très élevé. Ils présentent cependant l'avantage d'apporter de l'énergie très rapidement, propriété intéressante dans le cadre de l'hypoglycémie du diabétique ou de l'effort physique intense.

Leur consommation provoque donc une hausse de la glycémie quasi immédiate et très importante suivie d'une baisse rapide qui peut parfois entraîner une hypoglycémie rebond. Cette hyperglycémie brutale provoque une sécrétion importante d'insuline qui conduit à une stimulation de la lipogenèse et une inhibition de la lipolyse, contrairement à ce qui est recherché dans le cadre d'une réduction pondérale. De plus, cette hyperglycémie brutale a un effet orexigène conduisant à une prise alimentaire plus importante lors du repas suivant.

Afin de limiter ces effets sur la glycémie, dans le cadre d'un diabète, d'une obésité ou d'un syndrome métabolique, ces aliments riches en glucides simples devront toujours être consommés en association avec un repas équilibré, c'est-à-dire au sein d'un bol alimentaire complexe qui ralentira ainsi la vitesse d'absorption des glucides et limitera la stimulation de la synthèse d'insuline, préservant ainsi les cellules pancréatiques, limitant la lipogenèse et donc l'insulinorésistance [Fricker 1995].

Selon certaines études menées en France, en Grande-Bretagne et aux États-Unis, une consommation excessive de glucides simples ajoutés, notamment sous forme de boissons (jus de fruits, sodas ...) serait impliquée dans le développement du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents. De même chez les adultes, cette consommation excessive est incriminée dans la survenue de l'obésité, du diabète, des maladies cardiovasculaires et de certains cancers. Cependant, aucune relation n'est encore établie avec certitude et la prudence reste le maître-mot surtout chez l'enfant.

Par ailleurs, la consommation de glucides simples, comme le saccharose, est également un facteur de risque connu de tous, dans le développement des caries dentaires. Le risque de carie étant d'autant plus élevé que la fréquence de consommation de produits sucrés est importante, et les conséquences peuvent être graves notamment chez l'enfant en bas âge.

V-1-1-2-3-2-2-1-2. Les glucides complexes

Ils présentent quant à eux de nombreux intérêts en diététique. Leur index glycémique est tout d'abord bien souvent inférieur à celui des glucides simples (sauf quelques exceptions), ce qui permet de limiter l'effet sur la lipogenèse et sur le pancréas. Ils sont ensuite très rassasiants, c'est-à-dire qu'un repas riche en glucides complexes conduira à une prise alimentaire inférieure à un repas riche en lipides par exemple. La consommation calorique sera ainsi moins importante. Ils ont également un bon pouvoir satiétogène qui permet de limiter la prise alimentaire lors du repas suivant, de limiter la sensation de faim entre les repas et donc le grignotage.

De plus, leur digestion nécessite de nombreuses réactions enzymatiques afin d'hydrolyser les multiples liaisons osidiques que renferment leurs chaînes. Ces réactions conduiront à une thermogénèse postprandiale bien supérieure à celle induite par les autres aliments, favorisant ainsi l'augmentation des dépenses énergétiques.

Enfin, une restriction glucidique est à proscrire car elle peut être très néfaste : elle provoque une compensation calorique par surconsommation de lipides, ralentit le métabolisme provoquant une prise de poids rebond lors de la réintroduction glucidique, induit des troubles du comportement alimentaire (fringales, pulsions, boulimie ...), favorise une perte de la masse maigre dans laquelle l'organisme puise pour fabriquer des corps cétoniques, seul substrat alternatif au glucose utilisable par les cellules nerveuses ... Ces effets délétères de la restriction glucidique peuvent notamment être observés dans les régimes hyper-protéinés préconisés par certains médecins médiatisés.

Enfin, il faudra être prudent quant au mode de préparation de ces aliments. En effet, les féculents sont souvent cuisinés à l'aide de matières grasses qui améliorent leur palatabilité et qui seront à limiter pour un bon équilibre alimentaire. Le diététicien devra donc donner des conseils de préparation culinaire au patient qui satisferont les besoins gustatifs des patients. Car l'idéal serait de cuisiner ces aliments uniquement à l'eau ou à la vapeur, ce qui ne laisserait comme apport lipidique que les matières grasses constitutionnelles des aliments, sans ajout pour la préparation. Cependant, ce genre de recommandation n'est suivi qu'un moment par les patients même très motivés, et après un temps, l'ennui alimentaire prend le dessus et le patient retourne à ses habitudes de cuissons riches en graisses. Il faut donc proposer des alternatives culinaires pour la préparation de ces aliments.

V-1-1-2-3-2-2-1-3. Les fibres alimentaires

Elles sont de nature glucidique, mais n'apportent pas ou peu d'énergie. En effet, elles ne sont que partiellement digérées par la flore abritée par notre tube digestif et leur dégradation n'apporte donc pas d'énergie. Ce sont les parois des cellules végétales qui sont riches en fibres, c'est pourquoi les fruits, les légumes verts, les céréales et les légumineuses sont les principales sources de fibres de notre alimentation. Des apports de 20 à 35 g sont conseillés au quotidien pour réguler le transit intestinal [Masseboeuf 2003], soit cinq portions de fruits et légumes par jour.

On distingue les fibres solubles et insolubles car elles ne présentent pas toutes les mêmes propriétés. Ainsi, les fibres solubles sont présentes en quantités plus ou moins importantes dans les fruits frais (prune, banane, pomme, poire, agrume), les légumes verts et légumes secs (carotte, pomme de terre, brocoli, haricot, lentille, pois chiches) et dans certaines céréales (maïs, orge, son d'avoine, seigle). Elles ont la propriété de former un gel visqueux au contact de l'eau qui ralentit la vidange gastrique et l'absorption des nutriments. Cette propriété est intéressante dans le diabète car elles ralentissent l'absorption des sucres, régulant ainsi la glycémie postprandiale en captant dans leurs mailles le glucose. Elles réduisent donc sensiblement l'index glycémique des aliments glucidiques qui leurs sont associés dans le bol alimentaire. Ceci ralentit alors la sécrétion postprandiale d'insuline et limite ses effets délétères [Bessesen 2001]. De même, elles diminuent l'absorption des lipides, favorisant ainsi la réduction de la cholestérolémie à jeun, la réduction de l'apport calorique lié aux lipides et donc la réduction pondérale, facteurs intéressants dans la prévention des maladies cardiovasculaires [Bertsias 2005 ; Karmally 2005].

En revanche, leur consommation doit être augmentée progressivement afin de limiter les effets indésirables liés à leur consommation en trop grandes quantités (flatulences ou ballonnements). De plus, il faudra faire d'avantage attention aux aliments riches en zinc, cuivre, fer et vitamine B, qu'il faudra consommer plus régulièrement car ces micronutriments sont également piégés par les fibres solubles et leur absorption est donc diminuée.

Les fibres insolubles sont, comme leur nom l'indique, insolubles dans l'eau. Elles sont retrouvées principalement dans le son de blé (aliment le plus riche en fibres insolubles concentrées dans l'enveloppe externe du grain), les céréales et les pains complets. Elles auront

pour principale propriété d'augmenter le volume et le poids des selles en se gorgeant d'eau, stimulant ainsi le transit intestinal et réduisant la constipation, mais contribuant également à la prévention d'autres troubles comme les diverticuloses et hémorroïdes. Elles diminueraient également l'incidence des cancers du colon en limitant le temps de contact des matières fécales avec les parois de l'intestin [Ravasco 2005]. Elles sont également intéressantes dans les régimes alimentaires et sont utilisées indirectement comme coupe faim car elles augmentent la satiété. L'augmentation de la consommation de fibres insolubles doit s'accompagner d'une augmentation des apports hydriques pour permettre une efficacité maximale.

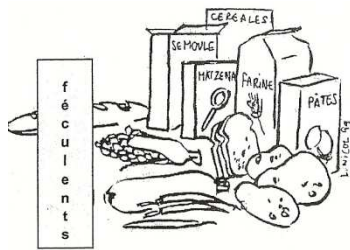
Finalement, d'un point de vue pratique pour les consommateurs, l'ANSES recommande une augmentation des apports en glucides :

- en privilégiant les glucides complexes, sources d'amidon ;
- en réduisant de 25% de la consommation de glucides simples et particulièrement les glucides simples ajoutés ;
- en augmentant de 50% la consommation de fibres alimentaires contenues, notamment, dans les fruits, les légumes et les produits céréaliers complets [ANSES 2011c].

V-1-1-2-3-2-2-2. L'éducation thérapeutique du patient

Cette idée d'augmenter la consommation de glucides n'est pas facile à intégrer pour les patients qui diabolisent ces nutriments car ils ont été pendant très longtemps la cible des régimes amincissants. Il s'agira donc de leur réapprendre ces notions de diététique en effaçant leurs idées reçues concernant cette classe de nutriments.

Il faudra dans un premier temps apprendre au patient à distinguer les glucides simples, contenus dans les aliments au goût sucré, des glucides complexes, appelés « féculents » dans le langage courant, qui sont aussi des glucides mais insipides. Cette distinction, assez facile à réaliser, leur permettra de classer les aliments qu'ils consomment quotidiennement. Pour cela, on pourra fournir au patient des documents comme celui représenté par la figure 44, qui lui permettront de se repérer facilement dans son alimentation.



LA FAMILLE DES SUCRES (glucides)

SUCRES A SAVEUR SUCREE glucides SIMPLES

sucre blanc,roux,miel, confiture,chocolat,
pâte à tartiner,pâte d'amande,bonbons, confiserie
pâtisserie,biscuits,glace,sorbet,barre chocolatée
crème dessert type danette,flanby.....
laitages (yaourt,suisse aromatisé, aux fruits....)
viennoiseries (croissant,brioche, pain aux raisins...)
boissons sucrées: sodas ,jus de fruits,sirop...
boissons alcoolisées: bière,cidre, vin cuit...
fruits secs: pruneau,datte,figue,abricot
fruits frais: pomme,orange,banane, kiwi....

SUCRES A SAVEUR NON SUCREE glucides COMPLEXES (féculents = amidon)

pâtes,semoule,blé,avoine,quinoa,mais, riz...
biscottes, pains (blanc,complet, de seigle...)
pain de mie, pain suédois,wasa...
céréales du petit déjeuner(muesli, corn flakes...)
farine,maïzena,fécule...
légumes secs
(lentilles,pois cassés,haricots blancs,flageolets....)
châtaignes,petits pois,manioc,tapioca
pommes de terre: purée,frites,chips,pommes noisettes...



fréquence de consommation

1portion de féculent par repas

fruits: 2 par jour
pâtisserie: 1fois par semaine en équivalences avec les féculents

Figure 44 : Nature des aliments glucidiques : glucides simples ou complexes [CHU Dupuytren M.I.B. 2009].

V-1-1-2-3-2-2-2-1. Les glucides simples

Une fois cette distinction bien établie, on peut évoquer les effets délétères des glucides simples. L'effet sur la dentition est bien connu, tandis que celui sur le pancréas l'est beaucoup moins. Ainsi, il faut expliquer que ces aliments sucrés provoquent une augmentation du taux de sucre dans le sang, obligeant le pancréas à fabriquer l'insuline qui permet le stockage de ces sucres sous forme de graisses dans les tissus. Ils favorisent donc la prise de poids et conduisent progressivement à l'épuisement du pancréas et donc au diabète. De plus, la consommation excessive d'aliments sucrés stimule l'appétit et les repas suivants seront plus copieux. Enfin, de nombreux aliments sucrés sont également très gras (pâtisseries, viennoiseries, barres chocolatées ...) ce qui augmente encore leur densité calorique.

Le conseil majeur concernant ces sucres simples sera que leur consommation n'est pas proscrite mais doit être restreinte, et qu'elle devra se faire le cas échéant au sein d'un repas équilibré afin de limiter les effets délétères de ces aliments. Ainsi, les pâtisseries par exemple devront être consommées au maximum une fois par semaine, à la fin d'un repas riche en fibres, limité en graisses et en féculents, par exemple.

Mais les fruits, riches en sucres simples devront cependant faire partie de l'alimentation quotidienne, car ils apportent de nombreux micronutriments indispensables : des vitamines et minéraux, mais aussi des fibres. Ils devront être consommés au moins deux fois par jour, de préférence à la fin des repas. Attention en revanche aux préparations à base

de fruits qui sont souvent riches en sucres ajoutés néfastes pour la santé. Il faudra donc préférer les fruits frais ou les préparations « maison » sans sucres ajoutés aux compotes, jus de fruits et autres aliments fruités industriels. Une table d'équivalences glucidiques entre les fruits peut également être remise au patient afin de l'aider au quotidien (Figure 45).

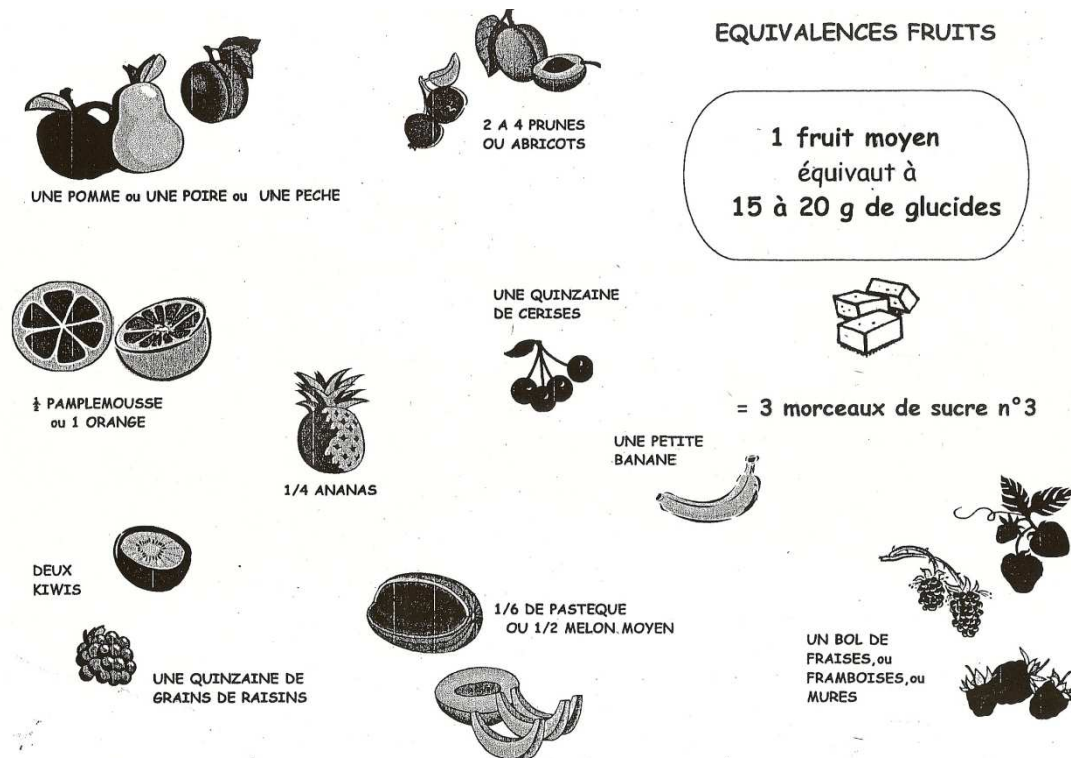


Figure 45 : Équivalences glucidiques : les fruits [CHU Dupuytren M.I.B. 2009].

La teneur en sucre des fruits est ici comparée à la quantité de sucre apportée par un morceau de sucre de table (saccharose) équivalent à 5 g de glucides .

V-1-1-2-3-2-2-2-2. Les glucides complexes

Il s'agit donc de limiter les sucres simples et de favoriser les féculents. Une autre idée reçue concerne l'apport calorique des ces aliments. Il faut donc bien expliquer au patient que les glucides apportent environ deux fois moins de calories que les lipides et que leur digestion demande beaucoup plus d'énergie que celle des sucres simples ou des lipides ce qui permet à leur organisme de brûler d'avantage de calories en digérant. C'est-à-dire que leur consommation est favorable à la perte de poids.

De plus, les féculents sont rassasiants, c'est-à-dire qu'ils induiront la prise de repas moins copieux contrairement aux lipides. Et ils ont un plus grand pouvoir satiétogène, c'est-à-dire que les patients consommeront une ration calorique moins importante lors du repas suivant un repas riche en féculents. Ils ont donc tout intérêt à privilégier leur consommation.

Pour les patients les plus investis dans les efforts diététiques, il peut être intéressant d'aborder la notion d'index glycémique. Ainsi, bien que les féculents soient des glucides

complexes, ils ne possèdent pas tous le même effet sur la glycémie et certains seront donc à favoriser par rapport à d'autres, aussi bien en situation de diabète, d'obésité ou de syndrome métabolique. Pour cela il existe des tables d'index glycémique des aliments (Tableau 45), qu'il pourra être utile de commenter avec le patient. Par exemple, selon les féculents l'index glycémique sera très variable : les lentilles ont un index glycémique bas (30), de même que les pois cassés (32) ou le vermicelle (35), tandis que d'autres en ont un beaucoup plus élevé comme les frites (75), la purée de pommes de terre (81), le riz (87) ou encore le pain blanc (90). De plus, on peut remarquer que pour un même féculent, par exemple la pomme de terre, le mode de préparation influencera beaucoup l'index glycémique : il est de 54 pour les chips, de 61 pour les pommes de terre nouvelles, de 70 pour les pommes de terre bouillies, de 75 pour les frites, et de 86 pour une purée instantanée. Cependant, bien que les chips aient un index glycémique faible, elles sont extrêmement riches en graisses saturées ce qui les exclut d'une alimentation équilibrée.

D'autre part, en plus de la nature des féculents choisis dans l'alimentation, le patient devra apprendre à quantifier facilement sa ration glucidique quotidienne. Ainsi, pour un apport de 2200 (femmes) à 2700 kcal/jr (hommes), 50% devront être d'origine glucidique, soit environ 1100 à 1350 kcal. 1 g de glucides représentant 4 kcal, le patient devra consommer environ 250 à 350 g de glucides par jour, à répartir sur ses trois repas. Afin d'aider les patients à intégrer cette échelle, des tables d'équivalences glucidiques ont été mises au point par les thérapeutes (Figure 46).









		EQUIVALENCES GLUCIDIQUES			
100 g de FECULENTS = 20 g de GLUCIDES (sucres)	 RIZ	 PÂTES	25g pesés crus soit 2 cuillères à soupe	100g pesés cuits soit 4 cuillères à soupe	
	 SEMOULE	25 g pesé crue soit 3 cuillères à soupe	100 g pesée cuite soit 4 cuillères à soupe		
	 FARINE 25g pesée crue soit 3 cuillères à soupe	100 g MAIS cuit 4 cuillères à soupe	6 CHÂTAIGNES		
	 40 g de PAIN ou 1/5 de BAGUETTE	CÉRÉALES petit déjeuner 6 cuillères à soupe ou 1 boîte individuelle (30g)	4 BISCOTTES ou 2 TRANCHES PAIN DE MIE		
	 LÉGUMES 35g pesés crus 2 cuillères à soupe	SECS (lentilles, haricots blancs, pois cassés...) pesés cuits - 100g 4 cuillères à soupe	160g PETITS POIS 6 cuillères à soupe		
	 2 POMMES DE TERRE DE LA TAILLE D'UN ŒUF	120g PURÉE 4 cuillères à soupe			
	 60g FRITES 1 quinzaine	 40g CHIPS			

Figure 46 : Équivalences glucidiques des aliments [CHU Dupuytren M.I.B. 2009].

Ainsi, l'apport glucidique sur une journée devra avoisiner 250 g de glucides. Il faut y retrancher 30 g apportés par les deux portions quotidiennes de fruits, ce qui nous amène à 220 g de glucides qui devront être répartis sur les trois principaux repas.

Le pain est un aliment glucidique qui accompagne tous les repas pour une grande partie de la population française. Le pain blanc est composé pour 50% de glucides, c'est-à-dire qu'une portion de pain correspondant à un quart de baguette (soit 50 g de pain blanc) équivaut à 25 g de glucides. Pour une personne qui consomme une telle portion à chacun de ses repas, l'apport glucidique quotidien sera de 75 g de glucides.

Il reste donc environ 150 g de glucides à consommer sous forme de féculents. Or, 100 g de féculents représentent seulement 20 g de glucides. C'est-à-dire qu'il reste à consommer 750 g de féculents sur les trois repas. Ainsi on peut les répartir comme suit (en plus des 50 g de pain à chaque repas) :

- petit déjeuner : 6 cuillères à soupes de céréales, ou 4 biscottes, ou 2 tranches de pain de mie (soit 20 g de glucides) ;

- déjeuner : 350 g de riz, pâtes, semoule ...(soit 70 g de glucides) ;

- dîner : 300 g de pommes de terres vapeur, lentilles, pois cassés ... (soit 60 g de glucides).

Ainsi, même avec un bon appétit, le patient peut être rassasié car les repas seront très copieux. Pour un individu ayant un plus petit appétit, la portion de féculents peut être réduite au profit d'une portion de pain plus importante ou d'une collation à 10h ou à 17h à base de fruits ou de pain et de laitage. Une fois cette notion de ration glucidique bien assimilée, le patient aura toute la liberté de varier son alimentation en fonction de ses habitudes alimentaires, de ses envies, de son rythme de vie et de ses moyens financiers.

Une dernière remarque me paraît importante concernant les aliments glucidiques : ceux-ci ne se restreignent pas aux pâtes et au riz, et l'on dispose d'une bien plus grande variété alimentaire. En effet, on oublie parfois aujourd'hui les aliments qui étaient le quotidien d'hier. Ces aliments de plus en plus délaissés tels que les lentilles, les pois cassés, les haricots blancs, les flageolets ... sont très riches en fibres mais aussi en protéines d'origine végétales présentant un intérêt nutritionnel majeur. Ils seront à revaloriser dans notre alimentation et permettent de diversifier les apports glucidiques, évitant la monotonie gastronomique. Ainsi les topinambours, pois chiches, fèves, patates douces sont autant d'aliments glucidiques que l'on retrouve de plus en plus sur les marchés et qu'il ne faudra pas hésiter à intégrer dans l'alimentation quotidienne.

L'idéal est donc de varier les apports glucidiques en consommant de préférence des aliments à index glycémique bas, en respectant une ration glucidique quotidienne adaptée et surtout en tenant compte du mode de préparation des aliments qui doit limiter l'apport en lipides.

V-1-1-2-3-2-3. Les protéines

Elles doivent être apportées en quantité suffisante à l'organisme qui a besoin de certains acides aminés indispensables pour fonctionner. Ainsi, les apports protéiques devront être diversifiés et représenter environ 15% des apports caloriques quotidiens. Ainsi, pour une ration calorique de 2200 kcal/jr (femmes), les protéines devront apporter 330 kcal, et 400 kcal pour une ration calorique de 2700 kcal/jr (hommes), ce qui équivaut à une consommation respectivement de 75 g et 100 g de protéines par jour (1 g de protéines équivalent à 4 kcal).

D'autres recommandations indiquent un apport nutritionnel conseillé en protéines de 0,83 g de protéines par kilogramme de poids corporel, pour un adulte de moins de 60 ans, non obèse et non sportif. Ainsi, pour un homme de 80 kg, l'apport protéique devra être de 66,5 g [Dumas 2007].

Ainsi, on peut retenir que 70 g de protéines par jour sont suffisant pour la plupart des personnes. En revanche, pour des personnes sportives ces apports devront être bien supérieurs, de l'ordre de 1,2 à 1,4 g/kg afin de permettre le renouvellement des cellules musculaires de l'organisme qui seront d'avantage sollicitées. Ainsi, pour un homme de 80kg, l'apport en protéines devra être d'environ 110 g de protéines par jour.

Les aliments protéiques n'ont cependant pas tous la même teneur en protéines, et celles-ci n'auront pas la même nature d'un aliment à l'autre, d'où l'importance d'une alimentation diversifiée. Les viandes contiendront entre 20 et 30% de protéines, mais apporteront également des acides gras saturés délétères pour la santé. En revanche, les végétaux riches en protéines (légumineuses, céréales complètes ...) en seront exempt, et apporteront des protéines d'origine végétale riches en acides aminés essentiels. L'idéal sera de concilier ces apports en mangeant par exemple une portion de viande rouge le midi et des légumes riches en protéines le soir. Les laitages compléteront l'apport protéique total et devront être consommés au moins deux fois par jour.

Ainsi, l'ALFÉDIAM recommande la consommation d'une à deux portions de viande (rouge ou blanche) et trois produits laitiers par jour, ainsi qu'une consommation régulière de légumineuses et de céréales.

>1 part de viande (100 à 120g)	>1 produit laitier =
• 100g de poisson	• 1 verre de lait (15 cl)
• 100g de chair de crevettes, langouste, homard	• 1 yaourt
• 500g moules	• 1 pot de fromage blanc (100g)
• 1 douzaine d'huitres	• 3 petits suisses
• 100g de saumon fumé	• 30 g de fromage*
• 100g d'abats (foie, rognon, langue..)	
• 2 œufs	
• 80g de jambon blanc ou de pays	
• 80g de charcuterie* (pâté, saucisson, mortadelle...)	

Figure 47 : Les aliments protéiques d'origine animale [D'après Masseboeuf 2003].

* Limités à une fois par jour car très riches en graisses.

La figure 47 représente un aide-mémoire pour les patients concernant les apports protéiques quotidiens [Masseboeuf 2003] et la figure 48 propose quelques équivalences de portions protéiques quotidiennes.











<p>Au moins une portion/jour</p> <p>1 portion = 100 à 120 g</p>	1 beefsteak (bœuf, cheval)	
	2 tranches de jambon blanc	
	1 steak haché (bœuf, cheval)	
	1 tranche de rôti de porc	
	1 cuisse de poulet rôti	
	2 chipolatas	
	1 côtelette d'agneau	
	1 pavé de saumon	
	Env. 10 crevettes roses	
	2 œufs (durs, frits ...)	

Figure 48 : Équivalences protidiées entre différents aliments.

Finalement, le conseil au patient se résume à une consommation quotidienne raisonnable en protéines, qui peut aller de une à deux portions de viande par jour, en évitant le plus possible les viandes riches en graisses et en favorisant les végétaux riches en protéines.

V-1-1-2-3-2-4. Les fibres alimentaires

Elles sont ici distinguées des glucides car elles représenteront principalement une autre classe d'aliments : les légumes. En effet, c'est la consommation de fruits et légumes qui apportera le plus de fibres. Nous avons déjà vu précédemment que les fruits apportaient des glucides simples ainsi que des vitamines et des sels minéraux, mais ils apportent aussi des fibres. Pour toutes ces propriétés il sera recommandé de consommer deux portions de fruits par jour. Par ailleurs, les fibres sont apportées principalement par les légumes verts et les céréales (Tableau 52).

Ainsi, ces aliments devront faire partie des principaux repas, crus ou cuits. Le patient devra comprendre que leur consommation contribuera à la perte de poids en augmentant le volume du bol alimentaire. Ceci induira un rassasiement plus rapide et donc une prise alimentaire moins calorique. De plus, elles sont favorables au transit intestinal et au bon équilibre glycémique pour le diabétique. Il sera donc important de les consommer quotidiennement et en quantité suffisante pour bénéficier de toutes ces propriétés.

Tableau 52 : Les aliments riches en fibres.

Teneur en fibres (g/100g)	Céréales et dérivés	Fruits, légumes et autres végétaux	Autres
25 - 30	Céréales de petit déjeuner au son		
15 - 20	Germe de blé, Pop-corn	Noix de coco sèche, Pruneau, Amande	Levure alimentaire
10 - 15	Biscotte au son diététique, Flocons d'avoine, Pop-corn à l'huile	Abricots secs, Figues sèches, Graines de sésame	Chips
9 - 10	Blé tendre entier, Pilpil de blé, Blé soufflé pour petit déjeuner, Farine de blé complet	Noix de coco fraîche, Artichauts cuits, Salsifis cuits	
8 - 9	Muesli sans sucre	Haricots rouges cuits, Pois chiche cuit, Cacahuètes, Groseilles, Noix du Brésil, Pistaches, Haricots blancs cuits, Salsifis appertisés	
7 - 8	Muesli, Pain complet	Cassis, Noisettes, Dattes sèches, Lentilles cuites, Mélange graines salées et raisins secs	Levure de boulanger
6 - 7	Biscottes complètes	Mûres, Coings, Raisins secs, Framboises, Fèves cuites, Châtaignes, Persil frais, Petits pois cuits, Graines de tournesol	Pâte d'amande
5 - 6	Pain de seigle et de froment	Noix, Fruits exotiques séchés pour apéritif, Cerfeuil frais, Topinambour cuit, Céleri rave cru, Flageolets appertisés, Banane mi-sèche	Chocolat à croquer
4 - 5	Pétales de maïs, Pain grillé, Biscotte	Champignons à la grecque, Pois cassés cuits, Céleri rave cuit, Olives vertes en saumure, Choux de Bruxelles cuits	Amuse-gueule à base de maïs, Pain aux raisins

V-1-1-2-3-2-5. L'alcool

La consommation de boissons alcoolisées est possible mais trois conditions devront régir sa consommation : elle doit être modérée (deux verres de vin par jour maximum, ou l'équivalent en alcool), se faire au cours d'un repas et l'apport calorique correspondant doit être pris en compte dans la ration calorique quotidienne. Ainsi, la consommation de boissons alcoolisées ne doit pas dépasser 20 g d'alcool, soit deux verres de vin (12,5 cl) à 11°.

Cette restriction est importante notamment en cas de surcharge pondérale car 1 g d'alcool apporte 7 kcal (soit 140 kcal pour 20 g), et sera transformé en triglycérides lors de la digestion. Il peut donc potentiellement favoriser la prise de poids et augmenter une hypertriglycéridémie préexistante (comme dans le syndrome métabolique). De plus, une consommation excessive peut provoquer une dépendance et un syndrome de manque potentiellement fatal. D'autre part, pour les patients diabétiques traités par sulfamides ou par

insuline, la consommation de boissons alcoolisées doit toujours se faire au cours d'un repas équilibré, afin de diminuer le risque de survenue d'hypoglycémies.

Enfin, suite à cette éducation thérapeutique, le patient doit être capable de reconnaître les boissons alcoolisées, de faire le lien entre l'apport calorique de ces boissons, le poids et le diabète, et enfin de limiter sa consommation à l'équivalent en alcool de deux verres de vin par jour. Pour cela on pourra lui fournir des documents lui rappelant les équivalences en alcool des boissons (Figure 49) [Masseboeuf 2003].

1 verre de vin (12,5 cl) à 11° (rouge, rosé ou blanc) =
> 1 flûte de champagne
> 1 verre d'apéritif à base de vin (6 cl) à 18°
> 1 dose de whisky, vodka, gin...(2,5 cl) à 40°
> 1 demi de bière
> 1 dose de boissons anisées (Ricard..) à 40°
> 1 bolée de cidre
> 1 dose de digestif (rhum, cognac..) (2,5 cl)

Figure 49 : Équivalences d'alcool entre les boissons alcoolisées [Masseboeuf 2003].

L'idéal reste tout de même d'éviter les boissons alcoolisées car leur consommation n'est pas indispensable à l'organisme et occasionne de plus de nombreuses interactions médicamenteuses. Le patient devra donc retenir que cette consommation est possible, mais doit rester assez exceptionnelle. Il devra la considérer comme un plaisir à s'octroyer de temps en temps et non comme une habitude quotidienne à perpétuer.

L'équilibre alimentaire va donc se construire en associant ces différents nutriments de manière à apporter l'énergie et les micronutriments essentiels à un bon état de santé, en évitant les excès et en régulant la balance énergétique. Le tableau 53 résume les différentes propriétés de tous ces nutriments et permet d'avoir une vue d'ensemble de ceux qu'il faut privilégier et de ceux à limiter.

Tableau 53 : Résumé des caractéristiques diététiques des macronutriments et de l'alcool.

Propriétés	Protides	Glucides	Lipides	Fibres	Alcool
Densité énergétique	4 kcal/g	4 kcal/g	9 kcal/g	/	7 kcal/g
Ration équilibrée (% de la RCQ)	15%	50-55%	30-35%	30g/jr	/
Rendement de la lipogenèse	60%	75%	> 95%	/	> 95%
Pouvoir satiétogène	++	+	--	++	--
Rassasiement	Bon	Bon (féculents)	Mauvais	Très bon	Mauvais

RCQ : ration calorique quotidienne.

V-1-1-2-3-3. La préparation des aliments

À elle seule elle peut conditionner l'échec ou la réussite de la prise en charge diététique. En effet, le mode de préparation des aliments représente une des principales sources de lipides alimentaires et si le patient ne change pas ses habitudes de préparation culinaire, tous les efforts concernant la qualité des aliments ingérés pendant les repas peut être réduite à néant.

Par exemple, un repas peut être composé :

- d'une entrée à base de crudités accompagnée de pain ;
- d'un plat principal composé de haricots verts, de pommes de terre et d'une viande rouge maigre ;
- de fromage et de fruits pour le dessert.

Ce repas peut paraître à première vue très bien équilibré car il est composé des cinq choix d'aliments nécessaires à un bon équilibre alimentaire (féculents, légumes, viande, laitage et fruit) et pourtant selon le mode de préparation il pourra représenter un modèle de déséquilibre alimentaire. Ainsi, les crudités peuvent être assaisonnées avec une vinaigrette (65% de matières grasses) ou une mayonnaise (80% de matières grasses), les haricots verts, les pommes de terre et la viande peuvent être cuisinés au beurre, à l'huile, en gratin, à la graisse de canard, en sauce, etc., et enfin, le fromage peut être consommé avec du pain et du beurre et les fruits en compote avec du caramel, du beurre, du sucre ...

Le mode de préparation peut donc transformer un repas bien équilibré en repas riche en graisses principalement saturées ou riche en glucides simples ajoutés. D'où l'importance d'apprendre au patient d'autres méthodes culinaires lui permettant d'oublier ses mauvaises habitudes alimentaires. C'est pourquoi l'enquête alimentaire réalisée en début de prise en charge revêt une si grande importance. Elle permet de cibler les erreurs alimentaires, notamment concernant les méthodes de cuisson. Il faudra donc bien approfondir cette question dès le début de la prise en charge, car il s'agit parfois du seul problème rencontré dans l'alimentation, mais il peut être responsable à lui seul de la surcharge pondérale.

La première chose sera de conseiller des outils de cuisson munis d'un revêtement antiadhésif qui permet de limiter grandement l'utilisation des graisses lors de la cuisson des légumes et des viandes. Cet investissement peut avoir un coût, mais il existe aujourd'hui des ustensiles à un prix abordable pour tous et leur utilisation représentera un atout majeur dans le changement des habitudes de cuisson.

Secondairement, il faudra rechercher pour chaque type d'aliment la méthode de cuisson utilisée habituellement par le patient et cibler ses erreurs en lui donnant des conseils personnalisés. La figure 50 décrit ainsi un exemple de recettes de vinaigrettes allégées à conseiller au patient pour accommoder différents plats au quotidien, sans exagérer sur les matières grasses, et en conservant une certaine variété culinaire nécessaire pour prévenir

l'ennui qui risquerait d'induire des pulsions alimentaires (boulimie, grignotage ...). L'annexe 2 regroupe un recueil de recettes de nappages, assaisonnements et sauces ainsi qu'une description des différents modes de cuisson les plus favorables à un bon équilibre alimentaire.

Ces méthodes favorisent l'utilisation d'aliments peu gras et de nombreux condiments et épices dénués de valeur calorique mais qui confèrent aux plats des saveurs très diversifiées. Ainsi, chacun peut trouver une méthode qui lui convient et adapter ses nouvelles habitudes en fonction de ses goûts et préférences.

Concernant les viandes, les méthodes recommandées seront la cuisson sur le grill ou au four, notamment en papillotes, et pour la cuisson à la poêle il faudra utiliser le minimum de matières grasses que l'on mesurera toujours à la cuillère à soupe afin de bien visualiser les quantités utilisées.

VINAIGRETTES ALLEGÉES :

a) Recette de base

- 1 c. à s. de vinaigre d'alcool de vin
- 1 c. à s. d'eau
- 1 c. à s. d'huile
- sel, poivre, moutarde, fines herbes

b) Variantes

➤ Sauce Gribiche

Ajouter un œuf dur et 2 ou 3 cornichons hachés, du persil, de l'estragon, des câpres.
Accompagne le poisson froid, les coquillages, la langue de bœuf, salade de concombres, tomates.

➤ Vinaigrette au citron

- 3 c. à s. de jus de citron
- 1 c. à s. de jus d'orange
- 1 c. à s. d'huile
- moutarde, sel poivre

➤ Sauce ravigotte

Vinaigrette additionnée de câpres et d'oignons hachés. Pour les viandes froides ou grillées, salades, poissons.

➤ Sauce à la crème

Vinaigrette à base de vinaigre d'alcool, de cidre ou de jus de citron où l'huile est remplacée par de la crème fraîche à 15% de matières grasses (MG)

➤ Sauce au yaourt ou fromage blanc 20% MG

Mettre du sel et du poivre dans un bol, délayer avec une c. à C. de vinaigre ou jus de citron. Remuer un yaourt et l'ajouter petit à petit au mélange en remuant pour obtenir une émulsion. Facultatif : ajouter de la moutarde, du concentré de tomates, du curry, des fines herbes, de l'ail, des cornichons, 30g de roquefort ou du paprika.

➤ Sauce Katv

Une pointe de couteau de maïzena, 100ml d'eau, 1 c. à c. de moutarde, 1 c. à s. De vinaigre ou jus de citron, un œuf dur.

Faire cuire l'eau et la maïzena, laisser refroidir. Incorporer le jaune d'œuf et bien mélanger avec le vinaigre et la moutarde. Facultatif : fines herbes, ail, ...

➤ Sauce péruvienne

- 100g de fromage blanc 20% MG
- 15g de lait écrémé
- 1 citron
- un œuf dur
- 1 c. à s. de paprika
- sel

Piler le fromage blanc et l'œuf dur et ajouter le paprika et le sel. Incorporer le lait, le jus de citron, jusqu'à un consistence onctueuse.

➤ Sauce volga

Mixer ensemble un blanc d'œuf cuit, un jus de citron, du sel et du poivre, une demi gousse d'ail et du persil.

Figure 50 : Exemples de recettes de sauces vinaigrettes allégées [D'après CHU Dupuytren M.I.B. 2009].

V-1-1-2-3-4. La structure d'un repas

Ainsi que nous l'avons déjà évoqué, un repas équilibré doit comporter cinq choix d'aliments : des féculents, des légumes, un produit carné, un laitage et un fruit. Ces cinq éléments représentent la base de l'alimentation et pourront être apportés à différents moments dans le repas. Celui-ci s'articulera idéalement de la façon suivante : une entrée, un plat, un laitage et un fruit. Chacun des éléments de ce repas tiendra un rôle particulier.

L'entrée est un élément clé de l'architecture du repas. En effet, c'est elle qui déclenche les processus digestifs et les messages nerveux indiquant au cerveau que le repas a commencé. Elle devra être constituée de fibres et d'aliments à index glycémique faible. Les crudités par exemple constituent une très bonne entrée car leur richesse en fibres induit une bonne mastication et une importante salivation favorable au déclenchement des processus digestifs. Le cerveau met environ 20 minutes avant de déclencher les messages nerveux du rassasiement, d'où l'importance de manger lentement et de bien mastiquer les aliments. Attention en revanche à l'assaisonnement des entrées consommées qui peut être riche en graisses (mayonnaises, vinaigrettes ...).

Le plat constitue quant à lui la principale source énergétique du repas. Il devra être composé d'un produit carné et d'un accompagnement à base de féculents et de légumes verts. Il faudra éviter le repas « plat unique » car le rassasiement ne survient que 20 minutes après le début du repas, la prise alimentaire serait trop importante et surtout trop énergétique.

Le laitage (fromage ou yaourt) constitue un apport en calcium et vitamines nécessaires à l'organisme. Enfin le fruit apportera des vitamines, fibres et sels minéraux indispensables. Ces deux éléments du repas sont également importants car ils clôturent le repas et restreignent ainsi quelque peu la prise alimentaire du plat principal. En effet, le consommateur gardera un peu de « place » pour ces éléments s'il s'oblige à les consommer à chaque repas. La ration calorique correspondant au plat principal sera alors réduite.

Beaucoup de personnes ont tendance, par manque de temps ou par habitude, à consommer un plat unique en guise de repas (quiches, hamburgers, pâtes ...). Il faudra donc les inciter à restructurer leurs repas en consommant une entrée, un laitage et un fruit, en plus du plat principal. Le rassasiement arrivera alors plus tôt et la prise alimentaire en sera diminuée.

V-1-1-2-3-5. Les rythmes alimentaires

Ils sont définis par la répartition des apports caloriques au long de la journée et peuvent être très variables d'un individu à un autre. En effet, de nombreux paramètres peuvent influencer le rythme alimentaire du patient, notamment l'activité professionnelle. Il sera donc important pour le diététicien de donner des conseils adaptés au mode de vie du patient et de composer avec ses obligations professionnelles ou privées. C'est pourquoi l'analyse du relevé alimentaire est primordiale.

Toutefois, on peut considérer qu'un fractionnement de l'apport calorique journalier en trois prises alimentaires convient à une majorité de personnes et qu'il est favorable à une réduction pondérale. Ainsi, la répartition calorique journalière peut s'organiser de la façon suivante (Figure 51) :

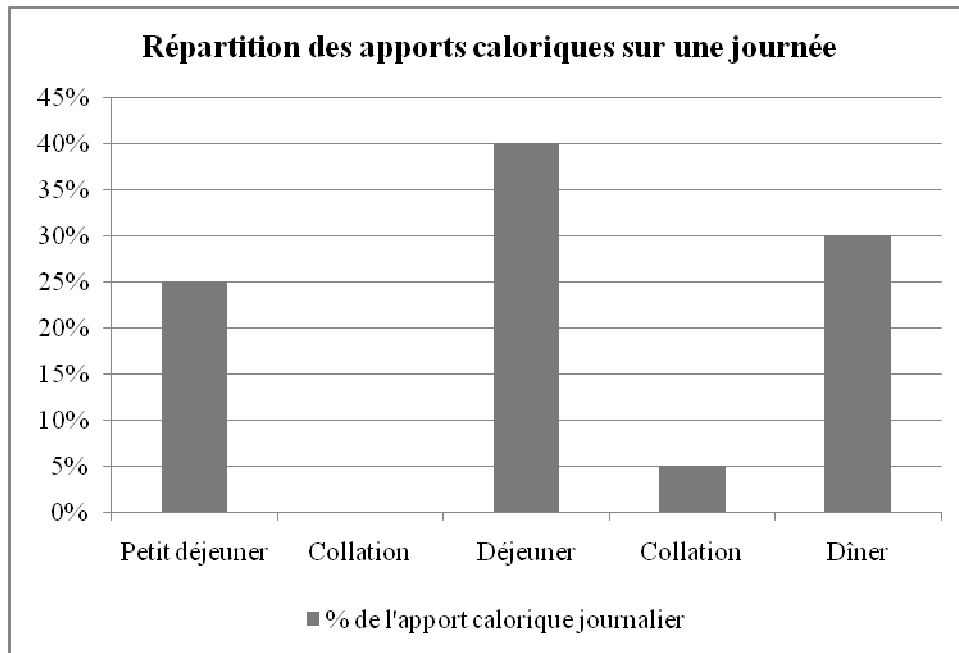


Figure 51 : Répartition des apports caloriques sur une journée.

V-1-1-2-3-5-1. Le petit déjeuner

Il est indispensable pour un bon équilibre alimentaire car c'est autour de lui que s'articulent les sensations de faim et d'appétit tout au long de la journée. En effet, un petit déjeuner copieux permet le maintien de la satiété jusqu'au repas de midi et évite souvent la collation de 10h. De plus, l'énergie apportée par les aliments consommés le matin sera plus facilement dépensée que celle apportée le soir, qui sera stockée.

Ainsi, un petit déjeuner équilibré devrait être composé d'au moins une portion de fruit (compote, fruit frais, jus de fruits), d'un laitage, d'une boisson (thé, tisane, café, lait) et de glucides complexes (pain, céréales, biscottes ...). Cependant, pour beaucoup de personnes il est très difficile d'appliquer ce principe, car bien souvent elles ne déjeunent pas le matin par manque de temps, d'appétit ou par aversion pour la nourriture au réveil, et cela souvent au profit d'une collation à 10h. Il faudra donc augmenter progressivement cette prise alimentaire matinale en introduisant régulièrement de nouveaux aliments au petit déjeuner. Ainsi, on pourra proposer au patient de commencer par consommer une compote accompagnée d'une biscotte, d'un morceau de pain ou d'une cracotte tartinés d'une noisette de beurre, ou bien un laitage et quelques céréales. Une fois cette habitude adoptée et bien tolérée, il faudra augmenter les volumes céréaliers en conservant une certaine qualité gustative : par exemple on proposera une ration céréalière double composée pour une moitié de céréales natures et pour l'autre de céréales au chocolat.

Ainsi, le petit déjeuner devient un moment de plaisir favorable au bon équilibre alimentaire et n'est plus considéré comme un effort difficile à surmonter sur le plan digestif. En revanche, le patient devra comprendre qu'il doit s'accorder du temps pour cette étape de la journée et ne pas dévaloriser ce repas au profit d'une collation à 10h.

V-1-1-2-3-5-2. La collation du matin

Elle est souvent privilégiée aux dépens du petit déjeuner et se compose fréquemment d'aliments ayant une densité énergétique importante. En effet, il s'agit généralement d'aliments disponibles sur le lieu de travail, consommés lors d'une pause (barres chocolatées, viennoiseries, pâtisseries, boissons sucrées ...). Cette prise alimentaire est donc associée à une notion de plaisir et de détente, parfois entre collègues, ce qui rend son abandon souvent difficile pour le patient qui pourra ressentir un sentiment de frustration.

Il sera donc indispensable pour le diététicien de déceler ce type de comportement lors de l'analyse du relevé alimentaire afin de déterminer l'importance de cette collation pour le patient. Si l'impact psychologique lié à la perte de cette habitude alimentaire semble trop important, la stratégie diététique consistera en une modification qualitative du choix des aliments consommés lors de cette collation. Il ne s'agit évidemment pas ici de modifier le comportement social des patients qui auront besoin d'être soutenus et encouragés par leur entourage dans leur démarche.

Pourtant, la collation du matin présente bien des effets négatifs sur les rythmes alimentaires. En effet, elle entretient l'absence de petit déjeuner par habitude et elle favorise une déstructuration du déjeuner de midi (car elle réduit l'appétit), favorisant ainsi un grignotage à 16h ou une hyperphagie au dîner qui compense la prise alimentaire trop faible du repas de midi. Il sera donc nécessaire d'éviter la collation à 10h, sauf cas particulier comme la prise d'un petit déjeuner très tôt le matin qui autorisera une collation en milieu de matinée à condition qu'elle soit bien structurée (un laitage et une biscotte, un fruit et du pain ...).

Ainsi, lorsqu'un patient est habitué à prendre une collation dans la matinée, le diététicien devra orienter ses conseils sur le petit déjeuner en insistant sur l'importance d'une consommation de céréales le matin. Ceci permettra d'améliorer la satiété et limitera la sensation de faim pendant la matinée, réduisant indirectement la prise alimentaire lors de la collation. Mais il devra également négocier une collation allégée par rapport aux habitudes du patient. Une fois ces étapes assimilées progressivement, le patient arrivera de lui-même à se passer de la collation matinale au profit d'un petit déjeuner plus complet.

V-1-1-2-3-5-3. Le déjeuner

Il doit représenter le repas principal de la journée et apporter cinq types d'aliments : les féculents, les légumes, les viandes, les fruits et les laitages. Le principal problème rencontré pour cette étape alimentaire est le manque de temps. En effet, de nombreuses personnes déjeunent sur leur lieu de travail et ne disposent que d'un temps limité pour

déjeuner. De plus, ce repas est généralement pris en collectivité (restaurant d'entreprise, self service ...) et le choix des aliments peut être restreint.

Le diététicien devra donc ici encore tenir compte des habitudes et des possibilités alimentaires du patient en s'appuyant sur l'analyse du relevé alimentaire et l'interrogatoire. Son conseil devra être adapté au mode de vie du patient. Ainsi, si le patient manque de temps pour déjeuner et qu'il a l'habitude de manger un sandwich, des plats industriels cuisinés ou dans la restauration rapide, il faudra lui fournir des outils pour gérer au mieux cette situation. Par exemple, il pourra lui fournir un guide des apports caloriques, glucidiques ou lipidiques des aliments qu'il pourra garder avec lui pour s'aider dans ses choix alimentaires pour le déjeuner (annexe 3).

V-1-1-2-3-5-3-1. Le sandwich

En favorisant la variété dans sa composition, en pensant aussi aux fruits pour le dessert, à l'eau et au lait pour la boisson et en équilibrant mieux le repas du soir, le sandwich peut parfaitement constituer un repas bien équilibré. Dans la mesure du possible, le patient devra essayer de le préparer lui-même son sandwich en choisissant ce qui est bon pour sa santé.

Le jambon, le poulet, le bœuf, le thon, le saumon, les œufs, le fromage, etc., devront être préférés car ils sont bien moins gras que le saucisson ou le pâté. Il sera également préférable d'éviter l'association charcuterie et beurre, et de favoriser le pain bis, complet ou aux céréales, plutôt que les pains blancs ou viennois à index glycémique supérieur.

Les crudités sont également à valoriser et il sera bénéfique d'intégrer régulièrement dans le sandwich de la salade verte, des tomates, du concombre, etc., c'est-à-dire toutes formes de légumes crus ou même cuits qui permettent de diversifier les sandwiches et de contribuer à atteindre l'objectif nutritionnel d'au moins 5 fruits et légumes par jour. De même, ces principes s'appliquent avec les hamburgers, les sandwiches grecs, turcs ou libanais à la viande que l'on choisira de préférence riches en crudités, sans sauce grasse, si possible avec du pain complet et avec lesquels on associera une salade ou des crudités plutôt que des frites.

Pour donner du goût, les cornichons ou la moutarde seront préférables à la mayonnaise, le beurre ou les sauces grasses. Comme boisson d'accompagnement, il faudra éviter les boissons alcoolisées ou sucrées et préférer l'eau ou un jus de fruits "100% pur jus", ou encore du lait. Et pour le dessert, l'idéal sera un fruit ou une compote plutôt qu'une pâtisserie ou une viennoiserie, que l'on pourra, si l'on manque de temps, garder pour une collation en milieu d'après-midi.

Enfin, il faut éviter de manger son sandwich au travail. Une vraie coupure, même brève, avec quelques pas en extérieur sera un bon moyen d'intégrer un peu d'activité physique dans sa journée et se changer les idées.

V-1-1-2-3-5-3-2. La restauration

Pour des raisons souvent professionnelles ou personnelles, certaines personnes sont amenées à manger régulièrement au restaurant, qu'il s'agisse de restauration rapide, collective ou gastronomique, les règles seront les mêmes : favoriser la simplicité. Il est de plus préférable de choisir une formule entrée + plat, ou plat + dessert, plutôt qu'un menu complet.

Ainsi, pour les entrées, les crudités doivent être choisies plutôt que la charcuterie, et il sera bon de délaissier les feuilletés (friands, quiches ...) au profit des salades (fruits de mer, saumon fumé, noix ...). Concernant le plat principal, il faut privilégier celui comprenant des légumes verts, les féculents pouvant être remplacés par le pain dont la consommation est ajustée en fonction de l'appétit. Les plats en sauce et les fritures doivent être limités. En outre, en cas de rassasiement précoce, il ne faut pas se contraindre à terminer le plat.

Les desserts à base de fruits sont préférables aux pâtisseries et il faut opter le plus souvent possible pour un laitage et/ou un fruit, mais sans se forcer : si la sensation de faim a disparu, on peut garder ces aliments pour une collation dans l'après-midi.

Le déjeuner est un élément essentiel de l'équilibre alimentaire et le patient devra comprendre son importance afin de lui accorder une attention particulière. Il doit y consacrer un temps suffisant, notamment pour sa préparation et persévérer pour améliorer chaque jour sa composition.

V-1-1-2-3-5-4. La collation de l'après-midi

Si le patient n'a pas l'habitude de consommer de collation dans l'après-midi, il n'est pas utile d'en instaurer une. En revanche, cette collation peut présenter un intérêt dans certaines situations comme les troubles du comportement alimentaire. On parle alors de collation « préventive » qui consiste à induire volontairement une satiété pour les moments à « risques » de la journée. Ainsi, en cas d'hyperphagie lors du dîner, il peut être judicieux de conseiller une collation à base d'aliments céréaliers et de fruits vers 18h qui réduira la prise alimentaire du repas du soir.

Si au contraire, au regard du relevé alimentaire, le diététicien constate qu'une collation est prise régulièrement dans l'après-midi, il s'intéressera à sa composition qualitative et quantitative pour s'assurer que l'équilibre alimentaire est respecté. Elle pourra alors être maintenue à condition d'être comptabilisée dans la ration calorique quotidienne.

Enfin, si cette collation est disproportionnée par rapport aux autres repas de la journée, plusieurs questions doivent se poser :

- le repas de midi est-il suffisamment énergétique ? satiétogène ? Comporte-t-il assez de féculents ?

- cette prise alimentaire ne représente-t-elle pas la compensation d'un sentiment de solitude ? Est-elle susceptible de devenir un trouble du comportement alimentaire ?

Ceci permet alors de mieux comprendre le patient et de trouver une solution adaptée à ses besoins (psychologiques ou alimentaires).

V-1-1-2-3-5-5. Le dîner

Il est pour la plupart des patients nettement trop énergétique. Ceci est d'autant plus favorable à la prise de poids que l'énergie assimilée lors du repas du soir ne sera pas dépensée lors de l'activité physique mais sera majoritairement stockée. Ainsi, pour favoriser une lipolyse nocturne, il sera primordial d'alléger le repas du soir.

Contrairement au déjeuner où les féculents sont souvent apportés en quantité plus importante que les légumes, le soir il faudra privilégier ces derniers au détriment des féculents. Les aliments carnés ne sont pas obligatoires pour ce repas sauf en cas de tendance au grignotage en soirée.

Un dîner trop copieux présente également des effets délétères sur l'ensemble du rythme alimentaire de la journée. En effet, la plénitude gastrique peut être ressentie jusqu'au matin et sera responsable du manque d'appétit au réveil. Ainsi, en allégeant le repas du soir, la sensation de faim au matin est plus importante et le petit déjeuner s'en trouvera mieux équilibré. La collation de 10h pourra alors être évitée et l'appétit au déjeuner sera retrouvé.

Le repas du soir est souvent un repas familial et il sera important pour le diététicien de déterminer qui prépare ce repas (le patient, son époux(se) ...) afin d'être en mesure de donner des conseils adaptés. Il faudra également savoir si celui-ci est soutenu dans sa démarche par son entourage car il s'agit d'un atout primordial pour la réussite des objectifs thérapeutiques.

V-1-1-2-3-6. Spécificités des régimes alimentaires en fonction des pathologies

Certaines pathologies fréquemment reliées au syndrome métabolique nécessitent le suivi d'un régime particulier. Ainsi, les patients en situation de diabète de type 2, d'hypertension ou de dyslipidémie devront suivre un régime adapté à leur pathologie. Toutes les règles énoncées auparavant restent cependant valables, mais les efforts devront être plus soutenus lorsque la pathologie est déclarée. Je propose donc de voir dans cette partie les spécificités de ces régimes diététiques.

V-1-1-2-3-6-1. Spécificités du régime alimentaire à suivre dans le diabète de type 2

Ainsi que nous l'avons évoqué à plusieurs reprises, une diététique adaptée est un préalable obligatoire au traitement du diabète quel qu'en soit le type [Franz 1994 ; Toeller 1993]. Cependant, les besoins nutritionnels chez un sujet diabétique ne diffèrent ni en quantité, ni en qualité de ceux recommandés pour un sujet non diabétique, de même sexe, d'âge, de poids et d'activité physique comparables, désireux de rester en bonne santé. En revanche, il existera des différences dans la régularité des prises glucidiques d'un jour à

l'autre et dans leur répartition au cours de la journée, qui varieront selon les traitements administrés et les résultats glycémiques observés .

Les objectifs diététiques chez un sujet diabétique seront ainsi de 4 ordres :

- assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté ;
- limiter les fluctuations glycémiques extrêmes (hyper ou hypoglycémie) ;
- participer au contrôle des facteurs de risques vasculaires, y compris l'hypertension artérielle ;
- aider à réduire l'évolution de certaines complications microvasculaires.

Pour atteindre ces objectifs, le patient diabétique devra privilégier l'absorption d'aliments à faible index glycémique (pâtes alimentaires, riz, lentilles ...), souvent riches en fibres alimentaires solubles (légumes secs) et fractionner sa ration glucidique régulièrement au cours de la journée. Il devra de plus réserver la consommation des aliments à index glycémique élevé (pain, pommes de terre) aux périodes de la journée où la glycémie est le mieux régulée, pour compenser une hypoglycémie ou la consommation énergétique liée à un effort physique. Enfin, les aliments glucidiques devront être si possible consommés au sein de repas glucido-lipido-protidiques, c'est-à-dire au sein d'un repas équilibré comme nous l'avons décrit plus tôt dans l'exposé.

Le respect de ces quelques règles permet de n'exclure aucune catégorie d'aliments, quelle qu'elle soit, hormis les boissons sucrées qui sont totalement proscrites en dehors du traitement de l'hypoglycémie.

V-1-1-2-3-6-2. Spécificités du régime alimentaire à suivre dans l'hypertension artérielle

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. Ces mesures hygiéno-diététiques auront pour principaux objectifs :

- la limitation de la consommation en sel (NaCl) jusqu'à 6 g/j ;
- une réduction du poids en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'IMC en dessous de 25 kg/m² ou d'obtenir une baisse de 10% du poids initial ;
- la pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 minutes trois fois par semaine ;
- la limitation de la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme ;
- l'arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique ;

- un régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisses d'origine animale) [HAS 2005].

Un régime permettant de limiter l'hypertension a été développé aux États-Unis, la diète DASH (Dietary approaches to stop hypertension), repose sur le faible contenu en graisses saturées et la forte concentration en potassium, calcium et magnésium des aliments qu'elle comporte (Figure 52). Proche de la diète méditerranéenne, elle privilégie les fruits et légumes frais, les viandes maigres et le poisson au détriment des aliments gras et du sucre ajouté, offrant ainsi un exemple de régime équilibré tenant en compte de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire [Le Craz 2010].

Portions recommandées	Exemples de portion (1 tasse = 250 ml)
Produits céréaliers 7 à 8 par jour	▶ 1 tranche de pain ▶ 1/2 tasse de riz, de pâtes ou de céréales
Légumes 4 à 5 par jour	▶ 1/2 tasse de légumes ▶ 1 tasse de salade
Fruits 4 à 5 par jour	▶ 1/2 tasse de fruits frais, congelés ou en conserve ▶ 3/4 tasse de jus de fruits ▶ 1/4 tasse de fruits séchés
Produits laitiers faibles en graisse 2 à 3 par jour	▶ 1 tasse de lait écrémé ou 1 % ▶ 1 tasse de yaourt écrémé ▶ 50 g de fromage partiellement écrémé ou écrémé
Viande, volaille et poisson 2 ou moins par jour	▶ 90 g de viandes maigres, volaille, poisson ou fruits de mer
Matières grasses 2 à 3 par jour	▶ 1 cuillère à café d'huile végétale ou de margarine ▶ 1 cuillère à soupe de vinaigrette
Légumineuses, noix et graines 4 à 5 par jour	▶ 1/4 de tasse de légumineuses cuites ▶ 1/3 de tasse de noix
Collations et sucreries 5 par semaine	▶ 1 fruit moyen ▶ 1 tasse de yaourt ▶ 3/4 de tasse de bretzels ▶ 1 cuillère à soupe de sirop d'érable, de sucre ou de confiture ▶ 3 bonbons durs

Source : Etude DASH.

Figure 52 : La diète DASH (Dietary approaches to stop hypertension) [Le Craz 2010].

V-1-1-2-3-6-3. Spécificités du régime alimentaire dans les dyslipidémies

Les taux de lipides sanguins (cholestérol, triglycérides ...) sont très dépendants de l'alimentation. Ainsi, bien souvent, un régime diététique suivi correctement permet d'éviter le recours aux thérapeutiques médicamenteuses. Les modifications du régime alimentaire comprendront notamment les mesures suivantes :

- une réduction de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou poly-insaturés (Figure 53);

- une augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga 3 ;

- une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers ;

- une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

	Saturés	Mono-insaturés	Polyinsaturés oméga-6	Polyinsaturés oméga-3	Acides gras trans
Effets sur les lipides sanguins	Augmentent le taux de LDL-cholestérol	Réduisent le taux de LDL-cholestérol	Réduisent le taux de LDL-cholestérol	Réduisent le taux de LDL-cholestérol	Augmentent le taux de LDL-cholestérol et de triglycérides
Consommation recommandée*	< 25 %	60 %	15 % (avec un rapport oméga-6/oméga-3 ≤ 5)	15 % (avec un rapport oméga-6/oméga-3 ≤ 5)	A limiter
Provenance	- Beurre, fromage, crème, graisse de porc, de bœuf - Andouille, mouton - Huile de noix de coco ou de palme	- Huile d'olive, de colza, d'arachide, olive, avocat, noisette - Graisse de volaille	- Huile de maïs, de soja, de tournesol, de pépin, de raisin, de soja - Amande, noix, germes de blé	- Huile de colza, de noix, de graines de lin ou de chanvre - Sardine, maquereau, saumon, thon...	- Graisse des animaux ruminants - Produits de l'hydrogénation industrielle et du chauffage d'huile végétale - Plats préparés

* En % de la ration lipidique quotidienne.

Figure 53 : Répartition des acides gras dans l'alimentation [Le Craz 2010].

À ces recommandations, s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive. En dehors des formes familiales de dyslipidémies, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elles seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques [AFSSaPS 2005].

V-1-2. Importance de l'activité physique

L'activité physique correspond à "tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense énergétique de repos". Ses principales caractéristiques sont l'intensité, la durée, la fréquence et le contexte dans lequel elle est pratiquée. Du fait de cette définition, l'activité physique recouvre un domaine plus large que celui de la seule pratique sportive.

V-1-2-1. Le point de vue du thérapeute

La sédentarité et l'inactivité physique ont depuis longtemps été corrélées avec le développement du syndrome métabolique et des maladies cardiovasculaires. Dans l'étude MONICA réalisée au sein de la population française, la fréquence du syndrome métabolique est significativement plus basse chez les sportifs que chez les sédentaires [Gomila 2003]. Cet effet est linéaire et l'effet protecteur apparaît pour des activités physiques modérées. Cela illustre l'importance du mode de vie dans la survenue et le développement du syndrome métabolique [Duclos 2007].

Chaque élément du syndrome métabolique peut être amélioré par l'activité physique régulière : elle diminue la graisse viscérale [Ross 2000], augmente le HDL-cholestérol et diminue les triglycérides [Katzmarzyk 2003], diminue la pression artérielle [Dickinson 2006] et augmente l'insulino-sensibilité [Ferrara 2006 ; Holten 2004]. Ces changements surviennent indépendamment de toute variation de poids. Cependant, leur amplitude est majorée s'il existe une perte de poids associée (Figure 54).

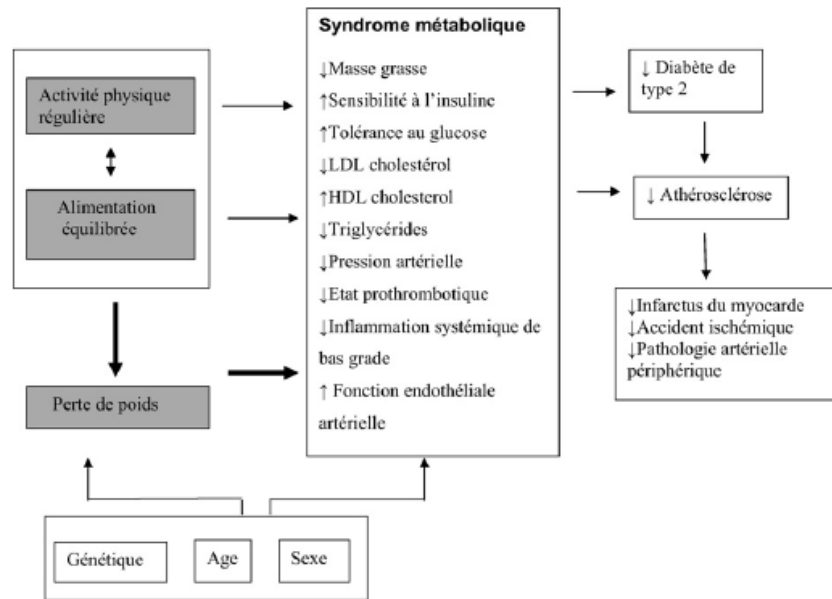


Figure 54 : Influence de l'activité physique dans la physiopathologie du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et des pathologies cardiovasculaires [Lakka 2007].

Il sera donc essentiel de faire comprendre au patient l'importance de l'activité physique dans la prévention du risque cardiovasculaire. Pour cela, le thérapeute pourra lui donner des repères afin de lui permettre de quantifier son activité physique quotidienne, mais aussi de vérifier ses progrès.

V-1-2-2. L'éducation thérapeutique du patient

Au début de la prise en charge, le thérapeute devra dans un premier temps cibler le profil du patient en lui posant quelques questions simples afin d'évaluer son activité physique et sa sédentarité : Combien de temps passe-t-il à marcher dans la journée ? Monte-t-il les escaliers à pied ? Prend-il plutôt l'ascenseur ? A-t-il des activités quotidiennes de type jardinage, bricolage, entretien de la maison, etc. ? Comment se rend-il sur son lieu de travail ? A-t-il une activité sportive dans la semaine ? Combien d'heures ? De quelle intensité (faible, modérée ou élevée) ? Quelles sont ses activités professionnelles ? Se dépense-t-il physiquement au travail ? Combien d'heures passe-t-il devant la télévision, les jeux vidéos ou l'ordinateur chaque jour ? En fonction des réponses du sujet, les conseils devront être adaptés.

L'objectif est de pratiquer l'équivalent de 30 minutes de marche rapide chaque jour (Figure 55). Aujourd'hui on estime qu'en France, 41% des hommes et 50% des femmes n'atteignent pas ce seuil d'activité physique recommandé à la population générale. Il ne s'agit donc pas uniquement de conseils ciblés pour les patients diabétiques ou hypertendus, mais de recommandations utiles à tous les patients que l'on peut rencontrer lors de son exercice professionnel.




INTENSITÉ	EXEMPLES D'ACTIVITÉS	DURÉE
 faible	<ul style="list-style-type: none"> • Marche lente • Laver la vaisselle, repasser, faire la poussière • Bricolage, entretien mécanique • Arroser le jardin • Pétanque, billard, bowling, tennis de table, danse de salon 	45 mn
 modérée	<ul style="list-style-type: none"> • Marche rapide (d'un bon pas) • Laver les vitres ou la voiture, • Passer l'aspirateur • Jardinage léger, ramassage de feuilles, • « Aérobic », danse (rock, disco...) • Vélo ou natation « plaisir », aquagym, ski alpin, frisbee, voile, badminton, golf 	30 mn
 élevée	<ul style="list-style-type: none"> • Marche avec dénivelés, randonnée en moyenne montagne • Bêcher, déménager • Jogging, VTT, Natation « rapide », saut à la corde, football, basket-ball, volley-ball (et la plupart des jeux de ballon collectifs), sports de combat, tennis, squash, escalade 	20 mn

Figure 55 : Équivalences entre les différentes activités physiques au quotidien [PNNS 2004].

La pratique d'une activité physique quotidienne est en effet un élément favorable à la santé. Certes, il n'est pas toujours facile et possible d'aller au stade, à la piscine, dans une salle de sport, courir dans un parc ou à la campagne. Le manque de temps, la fatigue après une journée de travail, la perte de motivation ... sont souvent les arguments avancés pour expliquer la non-pratique d'un sport. Même modérée, l'activité physique est utile. Et on peut, sans faire du sport, intégrer l'activité physique dans sa vie quotidienne lors de multiples occasions : en marchant, car la marche est un moyen très efficace pour faire de l'activité physique régulièrement (marcher d'un bon pas sur les trajets courts, descendre du métro ou du bus une station avant ou après sa destination).

Lorsque c'est possible, on peut faire les courses à pied, plutôt qu'en voiture, amener les enfants à l'école à pied, se garer à quelques centaines de mètres de sa destination et faire le reste du trajet à pied, en se déplaçant à vélo ou en rollers, en prenant l'escalier plutôt que l'ascenseur ou l'escalator, en bricolant, en jardinant ou en faisant le ménage. L'incitation à bouger, sans pour autant faire du sport, reconnu comme trop contraignant par la majorité, devrait être plus facilement acceptable quant elle participe à renforcer les motivations de chacun : par exemple dans les activités culturelles (aller au concert ou à la bibliothèque, se rendre à des expositions ...), les promenades en famille ou entre amis ...

V-1-3. Conclusion

Les règles hygiéno-diététiques représentent donc une part très importante de la prise en charge thérapeutique des patients à risque cardiovasculaire. Il faudra cependant œuvrer au quotidien auprès d'eux pour les aider à conserver les nouvelles habitudes alimentaires qu'ils auront acquises et pour les soutenir dans leur démarche. C'est dans ce cadre que le pharmacien d'officine pourra tenir une place majeure grâce à sa grande proximité avec les patients et sa compétence pharmaceutique. Je propose donc d'étudier dans le chapitre suivant le rôle du pharmacien d'officine dans cette prise en charge thérapeutique.

V-2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge non médicamenteuse du patient à risque cardiovasculaire

Le pharmacien d'officine est l'un des professionnels de santé les plus proches de ses patients. En effet, il est le seul que l'on peut rencontrer en poussant simplement la porte d'une officine, sans rendez-vous ni attente interminable comme cela est généralement le cas avec les autres professionnels de santé. Cette proximité avec les patients fait de lui un acteur de santé publique majeur qui est trop souvent négligé dans la prise en charge des patients. Par exemple, il est courant qu'un médecin généraliste corresponde avec un homologue spécialiste au sujet d'une pathologie de son patient afin d'obtenir des précisions sur son suivi, des résultats d'analyses, un diagnostic, des traitements à mettre en place, etc., mais il est en revanche exclu d'établir une telle relation entre médecins et pharmaciens, qui côtoient pourtant les patients de la même façon. Quoi qu'il en soit, le pharmacien par sa disponibilité reste un interlocuteur privilégié pour les patients.

Par ailleurs, la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoire) ou loi Bachelot, promulguée en juillet 2009, confie au pharmacien d'officine de nouvelles missions, dont la contribution active à l'éducation thérapeutique du patient en étroite collaboration avec les autres professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge.

Ainsi, après un résumé des nouvelles missions du pharmacien, je propose de voir comment celui-ci peut contribuer au suivi et à l'accompagnement des patients atteints d'un syndrome métabolique et plus largement des patients présentant un important risque cardiovasculaire. Pour cela nous allons nous appuyer sur l'étude d'un cas clinique issu d'une observation au sein du service de médecine interne B du CHU de Limoges en décembre 2009.

V-2-1. La loi HPST, en quoi peut-elle modifier l'exercice officinal ?

Cette loi est destinée à améliorer la coordination entre les différents acteurs de santé publique et adapter les moyens en fonction des particularités du territoire. Composée de 135 articles de loi, elle modifie l'organisation générale de notre système de santé, et notamment pour le pharmacien d'officine (articles 3, 7, 36, 38, 59, 71, 89) qui se voit confié de nouvelles missions. Ainsi, l'article L. 5125-1-1 du CSP énonce que « les pharmaciens d'officine :

- contribuent aux soins de premiers recours définis à l'article L. 1411-1-1 ;
- participent à la coopération entre professionnels de santé ;
- participent à la mission de service public de la permanence des soins ;
- concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- peuvent participer à l'éducation et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-3 ;

- peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement ;

- peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient (décret du 05/04/2011, publié au journal officiel le 07/04/2011 [Légifrance 2011]) ;

- peuvent proposer des conseils et des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. »

Certaines de ces missions, qui font aujourd'hui partie du code de la santé publique, ne sont que la reconnaissance par la loi du travail quotidien des pharmaciens d'officine qui assurent depuis de nombreuses années un service de garde bien organisé, qui offrent un maillage territorial permettant la desserte de toute la population française et l'accès aux soins de premiers recours que sont les médicaments, les dispositifs médicaux, le conseil pharmaceutique ...

Mais d'autres missions représentent en revanche une réelle perspective d'évolution du métier de pharmacien d'officine. Par exemple, et c'est principalement cette mission qui nous intéressera pour cet exposé, le pharmacien va pouvoir intégrer les programmes d'éducation thérapeutique des patients, principalement pour les maladies chroniques. L'éducation thérapeutique a pour but de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion au traitement et en améliorant sa qualité de vie. Ces programmes d'éducation sont conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé et évalués par la Haute Autorité de Santé. Ils définissent des actions d'accompagnement, d'assistance et de soutien du malade et de son entourage en vue d'assurer l'appropriation par le patient des gestes techniques permettant l'utilisation d'un médicament par exemple, ou dans notre cas des habitudes alimentaires bénéfiques à la réduction du risque cardiovasculaire.

Cette mission d'éducation thérapeutique du patient va nécessiter pour le pharmacien de transformer sa relation avec le patient. En effet, ses conseils ne seront plus seulement centrés sur le médicament, mais sur la santé en général, les règles d'une bonne hygiène de vie, etc. Ainsi, Michel Rioli, conseiller en économie, stratégie et développement des entreprises, et auteur du rapport sur le pharmacien d'officine dans le parcours de soins demandé par la ministre de la santé et des sports en 2009, envisage l'instauration « d'entretiens pharmaceutiques ». Ces moments privilégiés où le patient et le pharmacien peuvent échanger sur la pathologie du patient, sur son suivi médical, sur ses questions personnelles à propos de sa pathologie, sur des conseils pour la vie quotidienne, constitueraient une des évolutions du métier de pharmacien d'officine grâce à la loi HPST. Bien que ceci corresponde déjà aux pratiques pharmaceutiques associées à chaque délivrance, il s'agit ici d'un acte médical qui suggère un nouveau mode de rémunération pour le pharmacien. Ainsi, certains organismes de mutuelle seraient favorable à la prise en charge de ces « entretiens pharmaceutiques », à raison de 5 euros par entretien et dans la limite quatre par an. Ces entretiens seraient avant tout destinés à la prévention, l'information approfondie des patients concernant leur maladie chronique, etc., autant de sujets importants qui ne sont pas toujours développés par le médecin

par manque de temps mais qui restent indispensables à une bonne prise en charge du patient. L'objectif est de réduire le risque de iatrogénie médicamenteuse [en favorisant l'observance, en contrôlant des paramètres biologiques (glycémie, INR) ou clinique (pression artérielle), en informant le patient], le nombre d'hospitalisations (en redirigeant plus précocement le patient vers le médecin généraliste) ... Les domaines d'application de ces entretiens sont très variés (suivi de pathologies chroniques, aide au sevrage tabagique, conseils pour les voyageurs ou les jeunes parents, règles hygiéno-diététiques, suivi des vaccinations, de la contraception ...) et les bénéfices potentiels prodigieux. C'est pourquoi nous allons maintenant imaginer le contenu d'un entretien pharmaceutique qui concernerait un patient atteint du syndrome métabolique ou présentant un risque cardiovasculaire élevé [Faure 2009].

V-2-2. Prise en charge du syndrome métabolique à l'officine

Ainsi que nous l'avons vu, le syndrome métabolique ne requiert pas de traitement spécifique et le médecin s'attachera d'avantage à traiter chaque anomalie individuellement. C'est pourquoi la prise en charge à l'officine d'un patient atteint d'un syndrome métabolique sera parfaitement complémentaire à la consultation médicale.

Nous allons donc envisager les différents rôles que pourra avoir le pharmacien dans la prise en charge à l'officine des patients à risque cardiovasculaire à travers l'interprétation d'un cas clinique.

V-2-2-1. Le dépistage des patients à risque cardiovasculaire

Le diagnostic médical est une prérogative des médecins, et en tant que pharmaciens nous ne pourrions que soupçonner l'existence du syndrome métabolique en s'appuyant sur les informations que l'on aura recueillies concernant le patient. Comme cela a déjà été évoqué, il ne s'agit pas de se substituer à la consultation médicale qui est indispensable, mais de compléter le suivi du patient.

Ainsi, le pharmacien d'officine peut reconnaître le patient à risque en premier lieu par sa morphologie : l'obésité androïde est souvent synonyme de troubles métaboliques reliés à un risque cardiovasculaire élevé. De même, l'obésité en général prédispose au risque de diabète de type 2 et sera souvent associée au syndrome métabolique. Il peut ensuite s'aider de la prescription médicale qui lui indiquera le suivi d'un traitement ou non (diabète, dyslipidémie, hypertension) et qui lui permettra également de cibler les individus à risque. Enfin, l'interrogatoire du patient peut compléter les informations concernant ses pathologies, ses constantes physiologiques, ses bilans sanguins.

V-2-2-2. Les différentes fonctions du pharmacien dans le suivi du patient

Une fois le patient défini comme présentant un risque cardiovasculaire accru, le pharmacien peut lui proposer des conseils plus adaptés à son profil pathologique et s'enquérir de son désir de profiter d'un suivi plus régulier de sa pathologie par le pharmacien d'officine, parallèlement à celui du médecin. En effet, certains patients ne sont pas motivés pour cette prise en charge intensive et les acteurs de santé ne pourront que les inciter à s'impliquer

d'avantage, leur expliquer les risques encourus et les encourager vers des modifications de leur mode de vie. Cependant, d'autres patients peuvent être demandeurs d'un suivi plus régulier et c'est avec eux que le pharmacien d'officine tient son rôle le plus important.

Cette démarche de suivi du patient à risque cardiovasculaire peut s'inscrire dans le cadre d'un réseau de santé. Selon l'article L. 6321-1 du Code de la santé publique, « les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations. Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux, les médecins du travail, des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers. » [CSP 2003].

La mise en place de tels réseaux repose sur l'acceptation des partenaires de s'inscrire dans le protocole de soins multidisciplinaire organisant les relations entre les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient, et ceci afin de la faciliter. Ainsi, les réseaux de santé sont souvent départementaux ou régionaux et regroupent des professionnels d'une même zone géographique. Pour la prévention du risque cardiovasculaire et du syndrome métabolique, on peut imaginer la mise en place d'un réseau de santé regroupant des médecins généralistes, des cardiologues, des diététiciens, des infirmières et des pharmaciens par exemple. Ainsi, le médecin généraliste organiserait le parcours de soin en effectuant le diagnostic puis en dirigeant le patient vers un cardiologue (si cela est nécessaire) pour réaliser un bilan cardiovasculaire approfondi, vers le diététicien qui amorcerait la mise en place de nouvelles règles hygiéno-diététiques, les infirmières qui pourront être amenées à réaliser des prises de sang, des injections d'insuline, etc., et enfin le pharmacien prendrait le relai des autres professionnels pour le rappel régulier des mesures hygiéno-diététiques à suivre, l'explication des ordonnances, le conseil pour le bon usage des médicaments, et pourquoi pas pour le suivi de certaines constantes physiologiques telles que la pression artérielle ou la glycémie qui ne nécessitent pas obligatoirement de visite médicale.

Quoi qu'il en soit, le pharmacien d'officine mérite de tenir une place plus importante dans le suivi des patients atteints de maladies chroniques. Le syndrome métabolique peut être considéré ainsi car c'est son développement sur le long terme qui aura les effets les plus délétères. Nous allons donc étudier les différentes actions que peut mener le pharmacien dans la prévention du risque cardiovasculaire.

V-2-2-2-1. Le rôle d'écoute

Le pharmacien est un des professionnels de santé les plus accessibles pour les patients car sa consultation n'est soumise à aucune contrainte horaire ou géographique. Il est donc aisé pour le patient de solliciter le pharmacien d'officine pour un avis ou une information. Pour cela, ce dernier doit être présent dans son officine et être le plus possible à l'écoute de ses patients.

Le problème du risque cardiovasculaire n'est pas toujours évident à aborder au comptoir car il est souvent lié à une mauvaise hygiène de vie et le pharmacien ne doit pas avoir une attitude moraliste qui fermerait toutes possibilités de confidences de la part du patient. Il doit au contraire le mettre en confiance pour que celui-ci accepte de lui confier ses soucis et ses difficultés afin de lutter contre la prise de poids par exemple. Il doit également être attentif aux remarques « détournées » utilisées parfois par les patients pour aborder un sujet qui les met mal à l'aise et savoir au contraire les inciter à en parler en adoptant une attitude d'écoute et de confidentialité nécessaires à la mise en confiance des patients.

Ce rôle d'écoute est primordial et doit être cultivé par le pharmacien, notamment en préservant un espace de confidentialité au sein de son officine qui permettra au patient de confier ses soucis à l'abri des tiers. Cette confidentialité est essentielle mais bien souvent négligée dans de nombreuses structures officinales.

V-2-2-2-2. Le rôle d'information

Comme nous l'avons déjà dit, l'officine est un lieu privilégié pour évoquer des problèmes de santé publique, comme le risque cardiovasculaire, car les professionnels que l'on y trouve sont toujours disponibles pour délivrer les conseils adaptés à chaque patient. Le pharmacien a donc un rôle important d'information de la population, et il peut recourir pour cela à différentes méthodes que nous allons maintenant évoquer.

V-2-2-2-2-1. Les brochures éducatives

Elles constituent un moyen aisé d'information des patients car il est très facile pour le pharmacien de les associer à la délivrance des médicaments. Elles sont le plus souvent très bien construites avec des informations claires et très simplifiées qui permettent au patient de prendre l'information en quelques secondes, même s'il est réticent à la conversation.

Ces brochures sont souvent distribuées par les laboratoires médicaux et constituent à la fois une méthode d'information mais aussi de publicité pour leurs produits. En revanche, le Cespharm représente une source de brochures beaucoup plus fiables que les laboratoires pharmaceutiques car il s'agit d'un organisme indépendant, qui dépend de l'Ordre National des Pharmaciens, dédié à l'éducation thérapeutique des patients et à la prévention en matière de santé. Le pharmacien peut ainsi commander gratuitement en ligne les brochures qui l'intéressent plus particulièrement. De nombreux thèmes sont abordés, en relation avec la vie quotidienne (environnement, accidents fréquents ...), la santé en général (la prévention solaire, la nutrition, l'alcool ...) ou encore les pathologies chroniques (diabète, asthme,

allergies ...) [Cespharm 2011]. Le site propose également des dossiers concernant ces thèmes destinés aux professionnels de santé dans un but de formation continue professionnelle.

Par ailleurs, le site du Programme National Nutrition Santé (PNNS) permet également le téléchargement de différentes brochures rappelant les conseils hygiéno-diététiques nécessaires à une bonne hygiène de vie [PNNS 2011a]. Toutes ces brochures peuvent être mises à disposition des patients dans un espace dédié de l'officine, ou être associées à la délivrance des médicaments pour appuyer un conseil, amorcer une discussion sur une pathologie, etc. Ainsi, la brochure constitue un outil précieux pour le pharmacien qui peut l'utiliser régulièrement dans sa pratique officinale.

Enfin, le site internet de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) constitue également une source intéressante de documents éducatifs pour les patients (dépliants, brochures) et pour les professionnels de santé. Comme le Cespharm, les sujets abordés sont très diversifiés et les professionnels peuvent trouver de nombreux outils qui faciliteront l'éducation thérapeutique des patients.

Pour ce qui est du syndrome métabolique, une brochure peut permettre d'engager une discussion à propos du risque cardiovasculaire avec des personnes qui n'ont pas du tout conscience de faire partie des personnes à risque. L'annexe 4 a été élaborée dans le cadre de cet exposé pour faciliter le premier contact avec le patient ; elle constitue un dépliant d'information destiné aux personnes francophones et anglophones (fréquemment concernées par le syndrome métabolique) qui vulgarise quelque peu ce syndrome en l'appelant « syndrome de la bedaine ». Derrière ce message humoristique, destiné à capter l'attention du patient, se cachent en réalité des messages plus scientifiques qui peuvent parfois effrayer les patients comme le risque d'infarctus, de diabète, etc. Mais l'important est de faire passer le message. Il s'agit donc d'un outil à privilégier et à utiliser sans modération par le pharmacien d'officine. Libre ensuite au patient de lire la brochure ou non, mais la mission de prévention sera alors effectivement remplie.

V-2-2-2-2. Les vitrines

Visibles de l'extérieur, elles constituent la première image de l'officine que le patient perçoit en entrant. Elles doivent l'interpeller sur des sujets qui peuvent être variés, scientifiques ou publicitaires, et qui sont choisis par l'équipe officinale. Lorsque cela est possible, il est judicieux de les orienter vers la prévention. En effet, elles peuvent alors inciter le patient à demander conseil au pharmacien sur le sujet qu'elles évoquent (Figure 56).



Figure 56 : Exemple de vitrine sur le thème de la prévention cardiovasculaire [D'après Giropharm 2011].

Plus simplement, elle peut être constituée d'un maillot de bain entouré d'un centimètre mesurant son tour de taille, une corde à sauter ou des rollers pour inciter à l'exercice physique, un pèse personne, une bouteille d'eau minérale, etc. [Goubely 2003]. Par ailleurs des affiches peuvent accompagner les objets pour évoquer les complications liées à la sédentarité, la nourriture trop grasse, etc., ou rappeler les repères nutritionnels du PNNS (Figure 57), les règles de l'équilibre alimentaire, les correspondances entre les différentes activités physiques, etc. Les moyens et les sources documentaires ne manquent pas de nos jours et les vitrines peuvent régulièrement être remaniées pour aborder de nombreux sujets de prévention.



Figure 57 : Affiche du PNNS : Bien manger, bouger, protège votre santé [PNNS 2011b].

V-2-2-2-3. Le rôle de prévention

V-2-2-2-3-1. Lors de la délivrance

La délivrance des médicaments représente le cœur du métier de pharmacien d'officine. Chaque jour, des milliers de personnes se rendent au comptoir des officines pour la délivrance de leur traitement. Cet instant, qui dure tout au plus quelques minutes, est un moment privilégié pour faire passer des informations essentielles aux patients. Ainsi, le pharmacien a la possibilité de donner des conseils en matière de prévention cardiovasculaire chaque fois qu'il estime qu'un patient présente un risque cardiovasculaire élevé (suivi d'un traitement hypolipémiant, antihypertenseur, antidiabétique, morphologie de type obésité androïde ...). Il doit dans ces situations transmettre des messages de prévention qui pourront être les suivants : insister sur l'importance d'un bon équilibre alimentaire, de l'exercice physique régulier, sur les bénéfices pour la santé et le système cardiovasculaire d'une légère perte de poids, expliquer pourquoi il faut éviter les aliments trop denses en calories qui sont néfastes lorsqu'ils sont consommés trop souvent, conseiller de bien regarder l'étiquetage des produits alimentaires notamment concernant les lipides et les sucres ajoutés, se méfier des publicités mensongères sur les produits amincissants ou des allégations santé de certains groupes agro-alimentaires ... [Basdevant 1998].

Les conseils de prévention sont donc multiples et variés et le pharmacien doit profiter du moment privilégié qu'est la délivrance des médicaments pour offrir ses conseils au patient. De manière générale, ces informations lui sont apportées progressivement afin que leur assimilation au quotidien soit possible. L'idéal est alors de délivrer une information à chaque visite pour que le patient puisse la mettre en pratique à la maison immédiatement.

V-2-2-2-3-2. Les journées de prévention

Il s'agit d'animations réalisées à l'officine, souvent organisées par les groupements de pharmacies ou les réseaux de santé qui fournissent du matériel et des moyens d'informations nécessaires à leur organisation.

On peut donc imaginer le déroulement d'une journée de prévention des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique à l'officine qui permettrait le dépistage et l'information des patients à risque. L'évènement doit être annoncé plusieurs semaines à l'avance par le biais d'affiches, de prospectus ou proposé au moment de la délivrance, aux clients de l'officine. Ainsi, les patients intéressés auront le temps de réfléchir aux problèmes de leur vie quotidienne qui peuvent nécessiter le conseil de l'équipe officinale, à des questions sur leurs traitements, leur alimentation, etc., et viendront les poser lors de cette journée d'information.

Ce jour-là, les patients peuvent bénéficier d'un dépistage du syndrome métabolique grâce à quelques mesures simples. Des mesures de la glycémie capillaire, de la pression artérielle et du tour de taille peuvent être proposées en vue de déterminer si ces constantes sont normales. Pour ce qui est de la cholestérolémie, elle est bien souvent connue des patients qui savent s'ils ont du cholestérol ou non, mais dans le cas contraire, le dépistage de l'hypercholestérolémie à l'officine est possible par mesure de la cholestérolémie capillaire [Giphar 2011].

Après cette phase de dépistage, pour que les patients se sentent d'avantage concernés par le risque cardiovasculaire, il faut procéder à une étape d'information sur le syndrome métabolique : de quoi s'agit-il, pourquoi est-ce dangereux, quelle est son origine, comment observer son évolution, est-ce que ça se soigne, comment, etc. Une brochure rappelant la définition du syndrome métabolique, ses origines et ses complications peut alors être délivrée au patient afin qu'il puisse facilement revenir sur ce qui lui a été expliqué plus tard dans la journée ou les jours suivants.

Enfin, la dernière étape de cette journée de prévention du risque cardiovasculaire consiste en la délivrance de conseils portant sur l'hygiène de vie, l'équilibre alimentaire, l'exercice physique, etc., et pourra se clôturer par la remise d'un guide nutritionnel complet (Le guide alimentaire pour tous [PNNS 2011a]) ou d'un autre adapté au profil de chaque patient : La santé vient en bougeant, Le guide Ados, « J'aime manger, j'aime bouger », Le guide Parents : de la naissance à trois ans, Le guide Parents 0-18 ans, Pendant et après la grossesse, À partir de 55 ans, Pour les aidants des personnes âgées [PNNS 2011a]. La

brochure décrite dans l'annexe 4 peut également constituer un bon intermédiaire d'information.

Ces journées de prévention permettent de donner une dynamique à l'officine car même plusieurs jours après, les patients qui reviennent posent d'autres questions auxquelles ils ont réfléchi entre temps et cela permet l'instauration d'un dialogue de confiance entre l'équipe officinale et les patients qui mesurent mieux l'implication du pharmacien en tant qu'acteur de santé publique et en tant qu'interlocuteur de choix pour leurs problèmes de santé.

Dans le même ordre d'idée, suite à la parution de la loi HPST, le Collectif National des Groupements de Pharmaciens d'Officine (CNGPO) propose d'effectuer un dépistage des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires au sein de ses officines. Cet acte pharmaceutique d'un nouveau genre est rétribué par le patient qui rémunère le pharmacien pour effectuer ce dépistage. Un coffret qui reprend et complète les conseils pharmaceutiques qui lui auront été délivrés lors de l'entretien lui est ensuite remis. Lors de ce dépistage, le pharmacien mesure la glycémie capillaire, la cholestérolémie capillaire, la pression artérielle et le poids du patient. En fonction des résultats, celui-ci peut être orienté vers le médecin pour des investigations plus importantes et le pharmacien lui délivre alors des conseils en rapport avec les anomalies observées [CNGPO 2011].

V-2-2-2-3-3. Le rôle d'orientation et d'accompagnement dans la prise en charge médicale

Lors de sa mission de prévention, le pharmacien peut déceler certaines anomalies qui ne sont pas de son ressort. En effet, la mesure de la pression artérielle d'un patient qui n'a aucun antécédent de traitement médicamenteux peut révéler une hypertension latente asymptomatique et il est dans ce cas indispensable d'orienter le malade vers son médecin traitant pour réaliser le bilan de cette hypertension et juger de la nécessité de mettre en place un traitement. Cette réflexion reste la même pour tout patient présentant des symptômes nécessitant une consultation médicale et qui solliciterait le pharmacien en premier lieu.

Le médecin traitant amorce alors la prise en charge du patient au niveau du risque cardiovasculaire, et le pharmacien assure le relais lors de la prochaine visite du patient à l'officine pour continuer son suivi et l'aider dans l'observance du traitement, répondre aux questions que le médecin n'aurait pas eu le temps d'aborder ... De même, le pharmacien peut l'orienter vers d'autres professionnels de santé comme les diététiciens, les infirmières, les services hospitaliers de nutrition et métabolisme, etc., afin de compléter sa prise en charge médicale. Le pharmacien peut donc à chaque étape de cette prise en charge compléter le suivi du patient en faisant le point avec lui lors de ses visites à l'officine, en revoyant les conseils qui lui ont été délivrés et en s'assurant qu'il a bien assimilé toutes les informations.

Ces différents rôles tenus par le pharmacien d'officine rendent l'exercice de cette profession passionnant et le potentiel de développement des missions du pharmacien d'officine est absolument prodigieux. Il ne tient à mon avis qu'aux pharmaciens de se rendre indispensables dans le suivi des patients qui viennent à l'officine en s'impliquant quotidiennement dans leur prise en charge grâce à l'écoute et la prévention. La loi HPST ouvre des perspectives pour notre profession et il ne tient qu'à nous, futurs pharmaciens, d'en exploiter les différentes opportunités. Nous allons donc imaginer quelle pourrait être la prise en charge d'un patient qui solliciterait le pharmacien d'officine pour un entretien pharmaceutique tel qu'il sera possible d'en réaliser grâce à l'application de la loi HPST [Faure 2009].

V-2-3. Exemple d'un entretien pharmaceutique dans le cadre du syndrome métabolique

Le cas de la patiente que nous allons étudier dans cet exemple de mise en situation à l'officine est inspiré d'une observation clinique réalisée au CHU de Limoges, lors d'un stage hospitalo-universitaire de cinquième année des études de pharmacie, dans le service de médecine interne B (endocrinologie, métabolisme et nutrition), au cours du dernier trimestre 2009. Ces informations sont relatées avec l'accord de la patiente qui a accepté de répondre à de nombreuses questions lors de son séjour hospitalier.

V-2-3-1. La rencontre avec le patient

Une patiente se présente à l'officine avec l'ordonnance suivante (Figure 58) :


Le 12.03.2011	
Dr X	Mme Y
Prozac® 20mg	1 gélule le matin
Crestor® 10mg	1 le soir
	} 1 mois
Cycléane 20®	3 plaquettes AR 1 an
	
	Dr X

Figure 58 : Exemple d'une ordonnance à l'officine.

Elle est visiblement en surpoids important et la consultation de son dossier pharmaceutique révèle l'absence de tout traitement hypolipémiant ou antidépresseur préalable. Elle semble d'humeur mélancolique et engage la discussion en demandant en combien de temps son traitement agira. Il s'agit donc pour le pharmacien de lui expliquer la mise en place des traitements antidépresseurs et hypolipémiants, leurs objectifs et les résultats qu'elle peut espérer.

Pour cela, il lui propose de prendre quelques minutes afin de faire le point sur sa situation médicale dans le cadre d'un entretien pharmaceutique. Il lui explique ainsi que cet entretien peut être renouvelé plusieurs fois par an, qu'il permet de compléter son suivi médical en lui permettant d'obtenir des conseils adaptés et fiables à ses pathologies, des réponses à ses questions concernant ses traitements médicamenteux, mais aussi une éducation thérapeutique sur les sujets qu'elle aimerait aborder avec lui.

La patiente peut alors accepter de prendre le temps pour cet entretien immédiatement, prendre un rendez-vous pour les jours à venir ou simplement refuser. Dans ce dernier cas, le conseil officinal classique est réalisé au comptoir de dispensation et le pharmacien effectue la dispensation des médicaments assortie des conseils associés.

V-2-3-2. Préparation de l'entretien

Si la patiente souhaite revenir plus tard pour réaliser cet entretien, le pharmacien doit préparer celui-ci de façon à lui fournir toutes les explications et les informations dont elle peut avoir besoin. Il peut regrouper quelques brochures qui sont susceptibles la concerner comme par exemple « Le guide alimentaire pour tous » [PNNS 2011a], « Le cholestérol » (Figure 59) [Fédération française de cardiologie 2010], des recueils de recettes minceurs (annexe 2), des guides nutritionnels sur la valeur calorique des aliments (annexe 3), des adresses utiles (diététiciens dans le département, guide des activités physiques et sportives à réaliser près de chez elle, associations, etc.).

CONNAÎTRE CET ENNEMI : LE CHOLESTÉROL

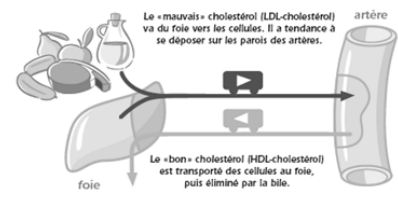
✦ QU'EST-CE QUE C'EST ?

C'est une graisse naturelle indispensable à l'organisme. En particulier, c'est un constituant essentiel de la paroi de nos cellules; il entre dans la composition de nombreuses hormones et permet la synthèse de la vitamine D.

✦ D'OÙ VIENT-IL ?

- 3/4 du cholestérol est produit par le foie
- 1/4 du cholestérol provient de notre alimentation

✦ POURQUOI DIT-ON QU'IL Y A DU BON ET DU MAUVAIS CHOLESTÉROL ?



Le « mauvais » cholestérol (LDL-cholestérol) va du foie vers les cellules. Il a tendance à se déposer sur les parois des artères.

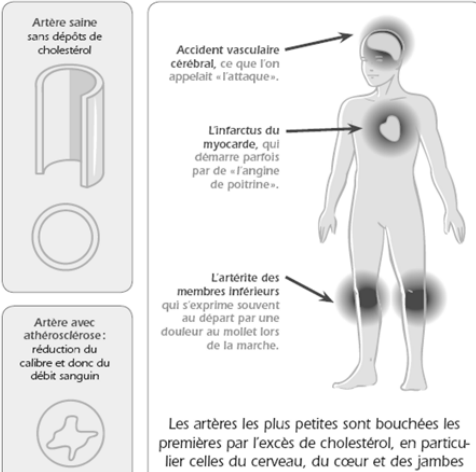
Le « bon » cholestérol (HDL-cholestérol) est transporté des cellules au foie, puis éliminé par la bile.

- Le cholestérol circule dans le sang sous deux formes différentes en fonction du type de transporteur qui le véhicule.
- Le cholestérol qui va des cellules vers le foie, puis est éliminé par la bile, est le « bon » cholestérol ou HDL-cholestérol. Il permet l'élimination du cholestérol de l'organisme.
- Le cholestérol qui va du foie vers les cellules est le « mauvais » cholestérol ou LDL-cholestérol. Il a tendance à se déposer sur les parois des artères et à former progressivement des plaques qui grossissent, durcissent et obstruent les conduits artériels.

⚠ Seul l'excès de « mauvais » cholestérol ou LDL-cholestérol est dangereux pour la santé car le surplus se dépose sur les parois des artères.

✦ QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES D'UN EXCÈS DE CHOLESTÉROL ?

L'excès de cholestérol est un des principaux ennemis de nos artères. Insidieusement, le cholestérol en excès dans le sang se dépose sur les parois des artères de notre organisme, en particulier celles du cœur (artères coronaires), du cerveau et des jambes. Puis, brutalement, les maladies cardiovasculaires se déclarent sous la forme d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une artérite des jambes.



Artère saine sans dépôts de cholestérol

Artère avec athérosclérose : réduction du calibre et donc du débit sanguin

Accident vasculaire cérébral, ce que l'on appelle « l'attaque ».

L'infarctus du myocarde, qui démarre parfois par de « l'angine de poitrine ».

L'artérite des membres inférieurs qui s'exprime souvent au départ par une douleur au mollet lors de la marche.

Les artères les plus petites sont bouchées les premières par l'excès de cholestérol, en particulier celles du cerveau, du cœur et des jambes

Figure 59 : Extrait d'une brochure informative sur le cholestérol [Fédération française de cardiologie 2010].

Dans un second temps il peut préparer différents thèmes à aborder avec la patiente lors des futurs entretiens pharmaceutiques qui se dérouleront par la suite. Par exemple, dans un premier entretien, le pharmacien peut proposer à la patiente de faire le point sur sa situation médicale, commenter son ordonnance et choisir avec elle les thèmes à aborder dans les entretiens suivants. Ainsi, ils pourront évoquer ensemble le sujet de la diététique pour permettre à la patiente de commencer rapidement à modifier ses habitudes alimentaires. Plus tard, à chaque début d'entretien, elle devra présenter son relevé alimentaire et ils le commenteront plus rapidement en observant ses progrès au quotidien et en s'assurant que les conseils donnés précédemment ont bien été assimilés. Dans une seconde partie du rendez-vous, ils pourront alors aborder un thème choisi antérieurement. Ces thèmes doivent concerner la patiente et être suffisamment variés. Après avoir parlé de l'alimentation, le pharmacien peut lui rappeler l'importance de l'activité physique en lui donnant des astuces et des exemples d'activités à réaliser au quotidien ; un autre thème peut être le cholestérol et le pharmacien expliquera alors plus en détails les mécanismes reliant le cholestérol et le risque cardiovasculaire, ou encore il l'aidera à comprendre les résultats de sa prise de sang ; il peut également discuter de l'utilité de consulter un spécialiste du métabolisme et de l'obésité, et l'orienter vers un service hospitalier qui puisse l'aider dans sa prise en charge.

Il y a donc matière à favoriser l'émergence de ces entretiens qui ne peuvent qu'être bénéfiques aux patients et surtout à leur suivi en matière de pathologies chroniques.

V-2-3-3. Les entretiens pharmaceutiques

Ils doivent se dérouler dans un lieu calme, à l'abri des tiers, dans un espace de totale confidentialité, à l'instar d'une consultation médicale. C'est une condition *sine qua non* pour la réalisation de ce type d'entrevue. Le patient doit se sentir totalement en confiance pour que cet entretien lui soit bénéfique.

Ces entretiens ne peuvent durer que 15 à 30 minutes car les patients n'ont bien souvent pas plus de temps à accorder à cette activité. De plus, la richesse des informations transmises lors de ces entrevues impose cette limite de temps car au-delà, le patient ne retiendra plus aussi bien les conseils délivrés par le pharmacien. Il faut donc répéter régulièrement ces rencontres afin de favoriser l'assimilation des informations par le patient et assurer un suivi efficace. Un à deux mois d'intervalle entre deux entretiens paraît ainsi judicieux.

V-2-3-3-1. Le premier entretien

Il permet de faire plus ample connaissance avec le patient, de le mettre en confiance, de déterminer ses attentes, ses besoins et d'envisager les thèmes à évoquer avec lui.

V-2-3-3-1-1. La fiche-patient

La première étape de l'entretien peut consister dans le renseignement d'une fiche-patient. En effet, si plusieurs patients sont intéressés par ces entretiens pharmaceutiques, il paraît important que le pharmacien note quelques informations le concernant, de sorte qu'il puisse se remémorer son histoire ainsi que les sujets abordés lors des entrevues précédentes. Cette fiche n'a pas besoin d'être extrêmement détaillée mais doit tout de même permettre le recueil de certaines informations importantes (Figure 60).

Nom :	Poids :
Prénom :	Taille :
Age :	
Situation familiale :	
Motif de l'entretien :	
Pathologies :	
Traitements :	
Thèmes abordés : -	
-	
-	
-	
-	
Remarques :	

Figure 60 : Exemple de fiche-patient à compléter par le pharmacien lors des entretiens pharmaceutiques.

Selon les pathologies, d'autres informations peuvent venir compléter cette fiche. Ainsi, dans le cadre du syndrome métabolique, il est intéressant de réserver une partie de cette fiche au relevé des constantes caractérisant ce syndrome : par exemple le tour de taille, la tension artérielle et la glycémie capillaire (quand cela est possible) sont mesurés lors de chaque visite, et le taux de cholestérol et la glycémie à jeun seront demandés lorsque le patient est suivi au niveau biologique et qu'il est en mesure de fournir ces informations. Cela permet ainsi de suivre son évolution et de déceler précocement un échec de la prise en charge ou des mesures mises en places pour le traitement du patient.

Pour notre patiente Mme Y, la fiche-patient est complétée par les informations présentées sur la figure 61.

Nom : Y	Poids : 102 kg					
Prénom : Madame	Taille : 1,68 m					
Age : 37 ans	IMC : \approx 36: Obésité sévère					
Situation familiale : Mariée, 2 enfants, gardienne de prison						
Motif de l'entretien : perte de poids, baisse du cholestérol						
Pathologies : Obésité, hypercholestérolémie						
Traitements : Prozac® 20mg Crestor® 10mg Cycléane 20®						
Thèmes abordés : - 25/03/11 Diététique, équilibre alimentaire						
- 25/04/11 Exercice physique						
- 25/05/11 Le cholestérol						
- 25/06/11 Les options thérapeutiques						
Remarques :						
Dates	Tour de taille	Pression artérielle	TG	HDL	Glycémie à jeun	Poids
Normales	< 80 cm (F)	< 130/85 mmHg	< 1,49 g/L	> 0,5 g/L (F)	< 1,1 g/L	102 kg
25/03/2011	103cm	150/80 mmHg	1,59 g/L	0,46 g/L	0,98 g/L	
25/04/2011						
25/05/2011						
25/06/2011						

Figure 61 : Exemple d'une fiche-patient atteint du syndrome métabolique.

V-2-3-3-1-2. La situation pathologique du patient

Après avoir renseigné la fiche-patient, il est utile d'analyser les informations recueillies. La patiente mesure 1,68 m et pèse 102 kg, son IMC est ainsi de 36,1 kg/m². Elle est donc actuellement au stade de l'obésité sévère. Ce constat doit faire rechercher au pharmacien d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (âge, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, tabagisme ...) ainsi que la présence d'un syndrome métabolique. Son tour de taille est 103 cm, sa pression artérielle 150/80 mmHg, son taux de triglycérides 1,59 g/L et de HDL 0,46 g/L. Elle présente un syndrome métabolique, bien que sa glycémie soit inférieure à 1,1 g/L, et donc un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2, et le pharmacien doit en tenir compte concernant son conseil officinal. Elle n'est pas fumeuse, ne consomme pas d'alcool régulièrement et ne connaît personne de sa famille qui ait présenté des troubles cardiovasculaires majeurs.

Il doit ensuite s'intéresser aux traitements médicamenteux de la patiente car son rôle est avant tout de déceler d'éventuelles interactions, d'analyser la prescription pour aider les patients au bon usage des médicaments, de répondre à leurs questions concernant ces traitements et de prévenir le risque de iatrogénie médicamenteuse.

V-2-3-3-1-2-1. Le traitement antidépresseur

Le prescripteur a décidé de traiter la patiente avec du PROZAC® (fluoxétine) qui est un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Il est indiqué pour le traitement d'épisodes dépressifs majeurs, des troubles obsessionnels compulsifs et de la boulimie, en association avec une psychothérapie. Le pharmacien doit donc expliquer à cette patiente que le PROZAC® est un traitement antidépresseur qu'elle devra suivre durant quelques mois. Il a probablement été choisi par le médecin pour son léger effet anorexigène (c'est-à-dire qui diminue la sensation de faim) et son effet sur la réduction des pulsions alimentaires qui peut être bénéfique pour une réduction pondérale. De plus, les premiers effets sur son humeur se ressentiront après environ 15 jours de traitement, et elle ne devra donc pas arrêter celui-ci avant de revoir son médecin le mois suivant, même si elle ne ressent que peu d'amélioration dans un premier temps [Vidal 2010].

Par ailleurs, le pharmacien doit évoquer le suivi psychologique qu'il est bénéfique d'associer à ce genre de traitement médicamenteux. Ainsi, il peut demander avec tact si le généraliste a proposé à la patiente un suivi psychologique régulier et l'a adressé à un spécialiste. Si cela n'est pas le cas, le pharmacien peut remettre à la patiente une liste des praticiens exerçant cette discipline dans le secteur géographique où elle réside. Il peut également lui conseiller d'en parler avec son médecin lors de la prochaine consultation. Elle avoue alors que cet épisode de déprime est lié à son surpoids qui lui donne de nombreux complexes, cause de sa dépression. Elle souhaite à tout prix perdre du poids et ne sait pas comment s'y prendre. Le pharmacien doit donc être à son écoute et l'inciter à parler de ses problèmes.

V-2-3-3-1-2-2. Le traitement hypolipémiant

Le médecin traitant de cette patiente lui a prescrit un hypolipémiant de la classe thérapeutique des statines, le CRESTOR® (Rosuvastatine), afin de réduire son taux de cholestérol sanguin. Ainsi que nous l'avons vu précédemment, les statines sont normalement prescrites après un échec des mesures hygiéno-diététiques en prévention primaire, ou d'emblée en prévention secondaire. Le pharmacien peut donc questionner la patiente pour savoir si elle a déjà été victime d'un accident cardiovasculaire (AVC, infarctus ...), ou bien si elle a récemment modifié ses habitudes alimentaires suites aux recommandations de son médecin. Elle l'informe qu'elle n'a jamais eu de problèmes au niveau cardiovasculaire, mais qu'en effet il y a six mois, son médecin lui a conseillé de suivre un régime car ses analyses sanguines n'étaient pas bonnes, et qu'elle était en surcharge pondérale trop importante pour être en bonne santé. Cependant, après avoir suivi ses conseils pendant plusieurs semaines, elle a rapidement abandonné car elle se sentait déprimée et avait recommencé à manger « normalement ». La dernière prise de sang montrait du cholestérol donc son médecin a décidé de lui donner ce nouveau médicament, mais elle ne comprend pas vraiment pourquoi elle doit suivre ce nouveau traitement, étant donné quelle ne ressent pas les effets délétères de ce cholestérol.

Le pharmacien doit alors lui expliquer que le cholestérol représente les graisses qui circulent dans son sang. Si son taux est trop élevé, le surplus de ces graisses peut adhérer aux parois de ses vaisseaux sanguins et former des plaques qui réduisent la circulation sanguine. Ceci se produit surtout dans les petites artères comme au niveau du cerveau et du cœur, et en l'absence de traitement, après plusieurs années, les artères se bouchent ce qui peut occasionner des accidents cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde (ou crise cardiaque), l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou une artériopathie des membres inférieurs (entraînant des problèmes circulatoires au niveau des jambes, provoquant une douleur lors de la marche et parfois même au repos). Ceci peut être évité grâce à un traitement contre le cholestérol, tel que le CRESTOR®, qui va permettre de limiter ces complications. Il est donc important de bien suivre ce traitement que le médecin réévaluera régulièrement. Si la patiente perd du poids et reprend une alimentation équilibrée, il ne sera pas exclu d'arrêter ou modifier ce traitement dans les mois à venir, car la réduction pondérale et une bonne alimentation influencent beaucoup les taux de lipides sanguins.

La patiente s'inquiétant des effets indésirables de ce médicament, le pharmacien explique qu'elle pourra ressentir quelques douleurs musculaires de façon transitoire et bénigne, mais que si cela perdure et devient gênant, elle devra en parler à son médecin pour réévaluer le traitement.

V-2-3-3-1-2-3. La contraception

Sur cette même ordonnance, le médecin a prescrit une contraception orale estro-progestative : CYCLÉANE®20 (ethinylestradiol 20 µg – désogestrel 150 µg). Cette méthode contraceptive est très utilisée aujourd'hui, mais présente de nombreuses contre-indications. En effet, cette contraception orale est absolument contre-indiquée en cas d'antécédents de thrombose, d'affections cardiovasculaires, de diabète ..., et ne devrait pas être utilisée (contre-indications relatives) en cas de tabagisme, de troubles métaboliques (diabète, dyslipidémies), d'obésité (IMC > 30 kg/m²) ... Dans le cas de notre patiente, cette méthode contraceptive n'est donc pas du tout adaptée. En effet, l'obésité sévère et la dyslipidémie associées qu'elle présente contre-indiquent l'utilisation d'une contraception estro-progestative.

Le pharmacien doit donc alerter la patiente sur l'influence d'une telle contraception sur son risque cardiovasculaire. Il doit lui expliquer que la prise d'estrogènes, lorsque l'on présente un profil métabolique à risque comme c'est son cas (puisqu'elle est en situation d'obésité et de syndrome métabolique), augmente le risque d'évènement thromboembolique sévère (phlébite, embolie pulmonaire), le risque d'évènement cardiovasculaire (AVC, infarctus ...), peut favoriser une prise de poids (qui n'est pas souhaitable dans sa situation pondérale), et qu'elle devrait donc à tout prix s'orienter vers une autre méthode contraceptive.

Ainsi le pharmacien, par son rôle d'information, doit fournir à la patiente les renseignements nécessaires à sa bonne compréhension des méthodes de contraception qui existent à l'heure actuelle en France, et lui expliquer les particularités de chacune en tenant compte de ses attentes et ses préférences.

La première méthode contraceptive est le préservatif. Il s'agit de la seule méthode qui assure une protection contre les maladies sexuellement transmissibles. De plus, elle ne présente aucune contre-indication ni effets indésirables (en dehors de l'allergie à la matière plastique utilisée). Il existe actuellement des préservatifs masculins mais aussi féminins.

D'autres méthodes contraceptives d'action locale existent mais restent peu utilisées : les spermicides, les diaphragmes, les capes cervicales ... Leur efficacité contraceptive est plus aléatoire et sont de ce fait peu recommandées, sauf en tant que méthode d'appoint (en cas d'oubli d'un comprimé de contraception orale par exemple).

La contraception orale est en revanche une des méthodes contraceptives les plus utilisées. Elle peut être de deux types : estro-progestative ou uniquement progestative. La contraception estro-progestative est l'une des méthodes de première intention, pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier (cardio-vasculaire, cancéreux, hépatique ...). Elle est très fiable si elle est utilisée de façon optimale, c'est-à-dire avec une prise régulière à heure relativement fixe sans oubli. De nouvelles formes d'administration de cette contraception sont apparues plus récemment (timbre, anneau vaginal libérant des estro-progestatifs) sont également fiables et peuvent constituer des alternatives, notamment pour des femmes sujettes à des problèmes d'observance. Les contre-indications restent cependant les mêmes que pour la voie orale.

La contraception orale progestative pure est à l'heure actuelle considérée comme une méthode aussi efficace et fiable que la contraception estro-progestative et sera recommandée pour les femmes présentant un risque cardiovasculaire accru. En revanche, la tolérance de cette contraception peut être moins bonne qu'avec la première notamment concernant la régularité du cycle, le risque de saignement, d'aménorrhée ... De plus, il s'agit essentiellement de pilules microprogestatives qui impliquent une prise rigoureuse tous les jours à la même heure, même pendant les règles, le retard de prise ne devant pas dépasser 3 heures. Cependant, pour certaines spécialités, telles que CÉRAZETTE® (mention dans l'AMM), un retard de prise de 12h peu être acceptable, comme une pilule estro-progestative. Pour les femmes ayant des problèmes d'observance, un implant diffusant un progestatif en continu peut être proposé. Cette contraception sera contre-indiquée en cas d'antécédents thromboemboliques, mais pas en cas de troubles métaboliques comme la dyslipidémie ou le diabète.

Enfin, le dispositif intra-utérin (DIU), ou stérilet, est une autre méthode contraceptive de première intention, considérée comme toujours très efficace, qui présente l'avantage d'une longue durée d'action et pour laquelle aucun risque cancéreux ou cardiovasculaire n'est établi. Il existe des DIU au cuivre, et des DIU au lévonorgestrel, hormone progestative. Les études ne montrent pas de différences d'efficacité entre les deux types de DIU, et le DIU hormonal (présentant un coût beaucoup plus élevé et une tolérance parfois moins bonne) devrait être réservé aux patientes ayant présenté des épisodes de saignements abondants avec les DIU au cuivre. La pose de ces dispositifs ne présente pas de contre-indication en cas de troubles métaboliques ou d'antécédents thromboemboliques. Les recommandations considèrent que

cette méthode peut être proposée à toute femme qui ne présente pas de contre-indication à sa pose, mais la pratique courante révèle qu'elle est souvent évitée chez les femmes nullipares.

Il existe également des méthodes de stérilisation qui sont le plus souvent irréversibles (ligature des trompes d'eustache chez les femmes, vasectomie chez les hommes), qui demandent une réflexion plus approfondie pour la patiente, et qui requièrent les conseils d'un médecin spécialiste [ANAES 2004].

Après avoir exposé ces différentes méthodes contraceptives, le pharmacien devra conseiller à la patiente la méthode la plus adaptée à sa situation pathologique mais également à ses besoins et ses désirs. Il s'agit d'un « diagnostic éducatif » qui suivra un cheminement particulier qui tient compte des spécificités de chaque patiente (Figure 62).

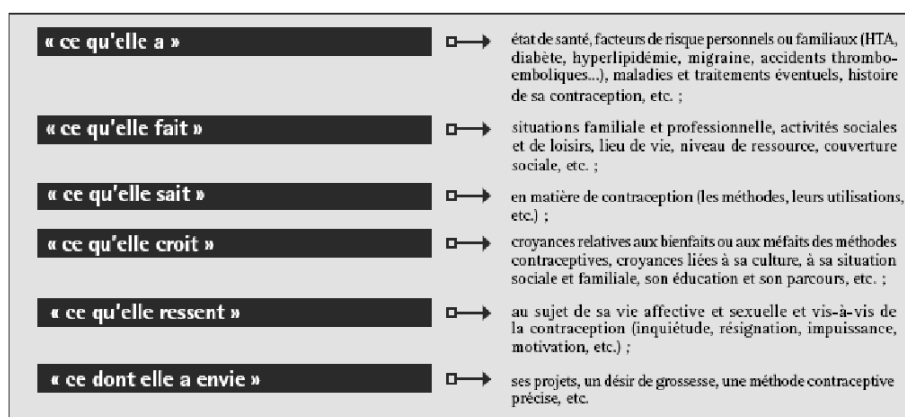


Figure 62 : Le diagnostic éducatif d'une patiente [INPES 2011].

Ainsi, cette patiente présente un risque cardiovasculaire accru lié à une dyslipidémie, une obésité sévère et la présence du syndrome métabolique. Il s'agit d'une femme d'une trentaine d'années qui a déjà eu plusieurs enfants et a une situation professionnelle stable. Elle n'a toujours eu recours qu'au préservatif et à une pilule estro-progestative comme contraception et ne souhaite pas avoir d'autres enfants. D'après les recommandations de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé devenue aujourd'hui la HAS : Haute Autorité de Santé), la méthode la mieux adaptée pour elle serait le DIU au cuivre car il s'agit d'une méthode continue efficace, utilisable sans restriction (sauf contre-indication : valvulopathie cardiaque, infection utérine, grossesse en cours ...). Par ailleurs, il serait possible d'envisager une méthode contraceptive progestative seule par voie orale. Cependant, cette contraception est micro-dosée et l'efficacité contraceptive peut être amoindrie devant l'importante surcharge pondérale de la patiente. Le pharmacien doit donc insister sur le risque potentiel de l'échec de la méthode [ANAES 2004].

Finalement, le pharmacien peut inciter cette patiente à consulter rapidement son gynécologue pour réévaluer sa méthode contraceptive. En attendant ce rendez-vous, il lui aura fourni toutes les informations nécessaires à sa réflexion personnelle et peut lui délivrer un document récapitulant brièvement les informations qu'ils ont évoquées ensemble (Figure 63).

<p>La contraception oestroprogestative</p> <p>☐→ est l'une des méthodes de 1^{re} intention, pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier (cardio-vasculaire, hépatique, cancéreux, etc.).</p>	<p>Les préservatifs, masculins ou féminins</p> <p>☐→ sont la seule méthode qui ait fait preuve de son efficacité dans la prévention de la transmission des IST. A proposer en cas de partenaires multiples, de relations occasionnelles, d'absence de relation stable, etc. seuls ou en association avec d'autres méthodes. Ils nécessitent une pédagogie ciblée.</p>
<p>La contraception par progestatif seul</p> <p>☐→ peut être utilisée dans certaines situations où les pilules oestroprogestatives sont contre-indiquées (risque cardio-vasculaire notamment), mais également en 1^{re} intention. Il s'agit essentiellement de la pilule micro progestative (prise rigoureuse, tous les jours à la même heure). Ses effets secondaires (aménorrhée, spotting, etc.), possiblement gênants, sont mieux acceptés si la femme en est avertie.</p>	<p>Les autres méthodes naturelles</p> <p>☐→ devraient être réservées à des personnes connaissant bien leur cycle, la méthode, et pouvant s'exposer à un risque de grossesse.</p>
<p>Les dispositifs intra-utérins (DIU)</p> <p>☐→ ne sont pas uniquement destinés aux multipares et peuvent être envisagés en 1^{re} intention à condition de respecter les contre-indications, d'évaluer et d'écarter les situations à risques d'infection et de grossesse extra-utérine (GEU) et d'informer la consultante sur les risques.</p> <p>☐→ le DIU peut être utilisé comme méthode de contraception d'urgence (méthode la plus efficace).</p>	<p>Les méthodes de stérilisation</p> <p>☐→ peuvent apporter une réponse contraceptive appropriée dans certaines situations. Il est recommandé de les présenter comme généralement irréversibles. Elles ne peuvent être pratiquées sur une personne mineure et un délai de 4 mois doit être respecté après décision initiale de stérilisation et recueil du consentement.</p>
<p>L'aménorrhée lactationnelle</p> <p>☐→ est d'une efficacité comparable à celle d'une contraception orale, lorsque l'allaitement est exclusif ou quasi-exclusif (intervalle maximum de 6 heures entre 2 tétées).</p>	<p>NB : la contraception d'urgence hormonale n'est pas recommandée en tant que seule méthode contraceptive régulière, en raison des effets secondaires et du risque de grossesse majorés par rapport à une méthode hormonale continue.</p>

Figure 63 : Les méthodes contraceptives : résumé [INPES 2011].

V-2-3-3-1-3. Clôture de l'entretien

Le premier entretien se solde donc par des conseils adaptés en relation avec son traitement médicamenteux : elle doit revoir son médecin traitant le mois suivant et envisager avec lui l'utilité d'un soutien psychologique via la consultation d'un spécialiste ; elle doit reprendre ses efforts au niveau alimentaire afin d'améliorer ses constantes biologiques et amorcer une perte de poids ; elle doit prendre rendez-vous avec son gynécologue pour réévaluer sa méthode contraceptive.

Par ailleurs, le pharmacien peut lui proposer un nouvel entretien pharmaceutique qui pourra être programmé une quinzaine de jours après la consultation avec le généraliste (ceci permet un suivi plus régulier de cette patiente qui a visiblement besoin de soutien), afin de voir avec elle les mesures hygiéno-diététiques qu'elle pourra facilement mettre en place au quotidien. Il lui propose pour cela de remplir un relevé alimentaire (Tableau 48) une semaine avant leur entretien afin qu'il puisse cibler ses erreurs alimentaires et adapter son conseil officinal en fonction des besoins de la patiente. Elle devra indiquer dans ce tableau tous les aliments consommés pendant la journée, sans omission ni complexes car celui-ci n'est pas là pour la juger, mais pour l'aider dans ses objectifs. Il faut si possible préciser les quantités, les assaisonnements et le mode de cuisson des aliments.

Entre ces deux entrevues, le pharmacien va préparer l'entretien suivant, qui portera donc essentiellement sur l'alimentation, en réunissant quelques informations pouvant être utiles à la patiente. Quant à elle, elle pourra réfléchir aux problèmes qu'elle rencontre au quotidien et noter les éventuelles questions qu'elle pourrait se poser à posteriori.

V-2-3-3-2. Le second entretien pharmaceutique

Après avoir de nouveau renseigné la fiche-patient, le pharmacien doit faire le point sur la situation de la patiente par rapport à l'entrevue précédente. Elle est retournée voir son médecin généraliste qui lui a effectivement conseillé un suivi psychologique et a maintenu le traitement antidépresseur. Elle se sent un peu mieux au niveau de son humeur, mais a toujours du mal à respecter une bonne hygiène alimentaire. Par ailleurs, elle a rendez-vous avec son gynécologue le mois suivant. Elle apporte de plus son relevé alimentaire de la semaine précédent l'entrevue.

V-2-3-3-2-1. L'analyse du relevé alimentaire

Le pharmacien doit tout d'abord expliquer à la patiente l'intérêt de ce relevé alimentaire. Il permet en premier lieu à celle-ci de visualiser sa consommation quotidienne et de la quantifier plus facilement. Elle peut ainsi prendre du recul par rapport à son alimentation et déceler elle-même quelques erreurs. Il permet en outre au pharmacien de se rendre compte précisément de l'alimentation de la patiente, et représente un support pour ses conseils qu'il adaptera en fonction de ses observations. Enfin, l'enquête alimentaire permet d'observer les progrès des patients d'un entretien à l'autre et vérifier la mise en application des mesures hygiéno-diététiques.

L'entretien commence donc par l'analyse de ce relevé que le pharmacien va commenter avec l'aide de la patiente. Il est important que cette étape de commentaire de l'enquête alimentaire soit maintenue à chaque entretien pour s'assurer des progrès. Elle apporte ce jour-là les documents suivants (Figure 64 et 65) :

RELEVÉ ALIMENTAIRE

JOUR	PETIT DEJEUNER	DEJEUNER	DINER	COLLATIONS
LUNDI	6 craquelins Framboise café noisette	croûtes saumon blanc (1/2 œuf/1/2 avocat) 2 tomates farcies confit/lait (4) salade fromage 1 boule de pain 1 crème aux œufs	jamon blanc + beurre 1/2 baguette fromage 1 banane	6 craquelins
MARDI	1/2 baguette beurre 1 banane	1 steak jambon haricots vert (5) 1 flanby	omelette oignon tomate 1 flanby 1 pomme chocolat au lait (4 carrés)	2 pains au lait 1 flanby
MERCREDI	1/2 baguette + pro'activ 1 yaourt vanille aromatisé 1 pomme	1 côte de porc grillé spaghetti (5) 1 yaourt aromatisé sucré	idem (5)	1 croissant 1 barre chocolatée (mars)
JEUDI	1/2 baguette 1 croissant 1 yaourt aromatisé sucré 1 cappuccino noisette	1 pain au saumon flageolet 1/4 baguette (5)	2 kinglets = pures (4)	croissant 2 M's 1 mars

Figure 64 : Exemple de relevé alimentaire, du lundi au jeudi.

JOUR	PETIT DEJEUNER	DEJEUNER	DINER	COLLATIONS
V E N D R E D I	2 cakes chocolat 1 compote 1 yaourt vanille Café sans sucre	1 avocat 1 patate sautée 1/2 filet de dorade fuit riz (4) 2 boules salade de pain fromage gâteau chocolat	1 escalope de dinde glaces (4) fromage 1/2 baguette salade 1 banane.	1 yaourt 1 compote 1 gâteau (cake) 1 Mars
S A M E D I	1 compote 2 cakes Café	bettes avec choux fleuri 1/2 œuf 1 boule steak grillé de pain p de T sautées (5) salade gâteau au fromage Cho colat	1/4 pizza 1 glace	1 Barre de pain 1 Banane 1 cake 2 Mars.
D I M A N C H E	1/2 baguette 1 Banane	1 escalope de porc pâtes (4) 4 BN	jambon blanc pâtes gruyère (4) 4 BN	1 Mars 4 BN.
L U N D I	1/4 baguette 1 pain au lait			

Figure 65 : Exemple de relevé alimentaire, du vendredi au lundi.

L'interprétation du relevé alimentaire commence tout d'abord par l'analyse qualitative des aliments consommés. Dans le cas de cette patiente, les féculents sont clairement déficitaires par rapports aux glucides simples et aux aliments lipidiques qui représentent la majeure partie de l'apport calorique journalier. Par exemple, le lundi, elle n'a consommé que deux petites portions de céréales le matin et lors d'une collation (contenues dans un produit riche en sucre ajoutés : la craquignette), une portion de pain à midi et une le soir (glucides à index glycémique élevé) et une portion de pâtes à midi. Cette ration glucidique est tout à fait insuffisante, c'est donc le premier point de l'alimentation qu'il faudra restaurer chez elle : la consommation de féculents à chacun des repas.

La ration lipidique est proportionnellement trop importante par rapport à celle des glucides. Par exemple samedi, elle a consommé dans la même journée trois cakes, des pommes de terre sautées, du fromage, une part de gâteau au chocolat, de la pizza, de la glace et deux barres chocolatées. Chacun de ces aliments présente une densité calorique importante car ils sont bien souvent riches en sucres simples (cake, glace, barre chocolatée) mais également en graisses cachées. Leur consommation est donc ici très excessive, notamment lors des collations. Un deuxième objectif thérapeutique consiste donc en la réduction de la consommation d'aliments ayant une densité énergétique importante.

Il faut ensuite s'intéresser la structure des repas. Chaque repas doit comporter cinq choix d'aliments. Or cet objectif n'est atteint que rarement lors des repas de la patiente. Ainsi, mardi midi, elle n'a consommé qu'un produit carné, des légumes et un aliment riche en sucre ajoutés ; de même jeudi soir, elle n'a consommé qu'une viande industrielle et des féculents à index glycémique très élevé. Les autres repas de la semaine sont tout aussi déstructurés. Il

sera donc judicieux de revoir les bases d'un bon équilibre alimentaire en commentant avec elle le schéma du bateau de l'équilibre alimentaire par exemple (Figure 1). Le pharmacien peut ainsi s'aider du schéma pour illustrer ses propos. Il peut également lui en remettre un exemplaire à la fin de l'entretien.

Les rythmes alimentaires sont également à revoir. En effet, le petit-déjeuner n'est pas assez riche en produits céréaliers ce qui favorise la prise d'une collation à 10h sur son lieu de travail. Cette collation trop riche en calories réduit son appétit pour le repas de midi lors duquel elle ne consomme pas suffisamment de glucides complexes (mardi midi). Le repas du soir est également fréquemment pauvre en féculents (lundi, mardi, mercredi), induisant souvent une collation tardive dans la soirée qui sera composée d'aliments très denses en calories. Le pharmacien doit donc évoquer le problème du rythme alimentaire au cours de la journée et son importance pour l'équilibre alimentaire. Il faut également essayer de négocier des collations moins importantes, réservées aux moments à risque de la journée, et jouer sur leur composition qualitative. Elles doivent être composées préférentiellement d'un fruit ou d'un produit laitier maigre (yaourt) et d'un produit céréalier (biscottes, pain, céréales non sucrées).

Ceci représente beaucoup d'informations en un temps relativement court et le pharmacien doit donc tenir un discours simple en s'abstenant dans un premier temps d'entrer trop dans les détails. Ainsi, les notions de diététique concernant l'équilibre alimentaire pourront se développer sur deux entretiens successifs afin de pouvoir approfondir le sujet avec la patiente.

V-2-3-3-2-2. Les conseils personnalisés

Lors de cet entretien sur le thème de la diététique, le pharmacien amorce les changements alimentaires en s'aidant des différents documents destinés au patient que nous avons étudiés plus haut. Ainsi, une première étape peut consister dans le commentaire du document représentant l'équilibre alimentaire du repas (Figure 41), en insistant sur l'importance d'avoir cinq choix d'aliments par repas. Il est en effet primordial que la patiente apprenne à bien construire ses repas chaque jour de la semaine avant d'envisager un point de vue plus global sur l'ensemble de la journée.

Il faut alors expliquer l'importance des féculents dans l'alimentation (ainsi que nous l'avons détaillé dans la partie concernant cette classe de nutriments), l'intérêt qu'il peuvent avoir dans les objectifs de réduction pondérale ... Par ailleurs, il faut impérativement expliquer que les glucides simples consommés en grandes quantités (comme c'est le cas ici) sont très délétères pour la santé et très favorables à la prise de poids. De même, il faudra faire la chasse aux graisses cachées et le pharmacien pourra fournir des documents permettant d'aider la patiente à les détecter (Figure 42 et 43).

Selon les capacités d'apprentissage de la patiente, le pharmacien peut également évoquer l'importance de structurer les apports caloriques au cours de la journée. Si cela se révèle trop difficile, il n'abordera cette notion que lors de l'entretien suivant. Il devra alors

insister sur l'importance de bien manger au petit déjeuner pour tenir jusqu'au repas de midi, sur l'importance d'alléger le repas du soir au profit de celui du midi car les calories seront d'avantage stockées lors du sommeil, et sur l'importance de limiter les collations autant que possible car elles déstructurent le rythme alimentaire de toute la journée.

Ces premiers points constituent d'ores et déjà une formation importante en matière de diététique pour un patient novice. Il paraît alors indispensable de laisser au moins un mois à cette patiente pour mettre en place ces notions dans son alimentation de tous les jours. Après cette période il sera utile de la revoir pour évaluer ses progrès grâce à l'analyse d'un nouveau relevé alimentaire. Un délai plus long entre deux entretiens expose à un risque de découragement précoce et donc à un échec de la prise en charge. Une consultation avec un généraliste, un diététicien ou un spécialiste peut néanmoins constituer un relai de cette prise en charge à l'officine qui se fera en parallèle avec les autres professionnels de santé.

Lors du prochain entretien le pharmacien pourra évoquer les notions de rations glucidiques et lipidiques avec la patiente et calculer une ration qui lui sera adaptée. Ainsi, les équivalences entre les aliments pourront être envisagées et elle pourra progresser dans l'amélioration de son équilibre alimentaire.

V-2-3-3-3. La clôture de l'entretien

L'entretien pharmaceutique se termine par la délivrance des brochures explicatives que le pharmacien lui a commentées lors de cet entretien (Figures 41, 42 et 43 ; annexe 4), ainsi que par un guide du PNNS [PNNS 2011a], et un recueil de recettes à réaliser à la maison par exemple (annexe 2).

La patiente garde ainsi des traces écrites de ce qui a été évoqué lors de l'entretien et assimilera plus facilement les changements au quotidien. Une affiche des repères nutritionnels peut également lui être remise afin qu'elle l'expose dans sa cuisine par exemple (Figure 57).

Ainsi, à la fin de chaque entretien, elle reçoit de nouveaux documents permettant de parfaire son éducation thérapeutique en matière de diététique, puis de tous sujets de santé qui la préoccuperont ultérieurement. Le pharmacien lui rappelle de penser à renseigner un relevé alimentaire la semaine précédent leur entretien pour qu'il puisse l'étudier ensemble la prochaine fois.

V-2-3-4. Troisième entretien pharmaceutique

Il permet de compléter et renforcer les informations acquises par la patiente lors de l'entretien précédent. Il fait également l'objet d'un commentaire du relevé alimentaire qui permet au pharmacien de cibler les points de l'alimentation qui sont encore à risque.

Le pharmacien renseigne dans un premier temps la fiche-patient, puis prend des nouvelles de la patiente afin de connaître sa situation de santé actuelle. Depuis la dernière fois, elle a vu son gynécologue qui lui a également conseillé de recourir au stérilet. La pose est programmée pour la semaine prochaine et elle appréhende quelque peu. Le pharmacien

doit donc la rassurer et répondre à ses questions si elle en a. Par ailleurs, elle se sent beaucoup moins déprimée mais a tout de même pris rendez-vous avec un psychothérapeute le mois suivant. Elle a également perdu deux kilogrammes depuis sa dernière visite (5 semaines) ce qui lui a redonné un peu de motivation.

V-2-3-4-1. Le rappel des notions vues précédemment

Dans un souci de pédagogie, le pharmacien peut à chaque début d'entretien récapituler avec la patiente les notions vues lors de l'entretien précédent. Il lui demande de lui réexpliquer ce qu'ils ont vu ensemble afin de s'assurer de la bonne assimilation des informations par celle-ci. Ce jour là, elle répond qu'elle se rappelle qu'il faut toujours cinq choix d'aliments par repas (féculents, légumes, viande, laitage et fruit) ; qu'il faut éviter les sucreries et pâtisseries, et essayer de n'en consommer qu'une fois par semaine ; qu'il faut qu'elle mange plus de féculents et évite les aliments gras ; il faut également bien manger au petit-déjeuner et moins au repas du soir pour ne pas stocker les graisses. Elle a donc retenu l'essentiel des informations évoquées lors de l'entretien précédent, ce qui permet au pharmacien d'approfondir d'avantage le sujet et d'augmenter la complexité de son discours.

V-2-3-4-2. L'analyse du relevé alimentaire

Après un bref rappel des notions évoquées la fois précédente, le pharmacien s'intéresse au relevé alimentaire que la patiente a apporté ce jour-là (Figures 66 et 67).

RELEVÉ ALIMENTAIRE				
JOUR	PETIT DEJEUNER	DEJEUNER	DINER	COLLATIONS
L U N D I				
M A R D I	3t de pain complet + beurre 1 yaourt allégé. 1 jus de pamplemousse 1 café.	1 sandwich jambon blanc crudités. 1 part de fromage 1 banane	1 bouillon de bœuf. 1 yaourt allégé. 1 compote	1 morceau de pain 1 thé avec sucre (au lait)
M E R C R E D I	3t de pain complet + beurre 1 yaourt allégé. 1 jus de pamplemousse 1 café.	poisson (cod.) vapeur. 1 sandwich vert à la tomate 100g de pain ^{50g glucide} 1 yaourt allégé.	1 sandwich vert <u>à la tomate</u> 1 yaourt 1 compote 100g pain	1 t de <u>brioche</u> !
J E U D I	1 pain + beurre 1 yaourt 1 café	porc au <u>caennais</u> ! riz cantonais beignets banane et pomme.	potage vermicelle.	chocolat.

Figure 66 : Exemple de relevé alimentaire, du lundi au jeudi.

JOUR	PETIT DEJEUNER	DEJEUNER	DINER	COLLATIONS
V E N D R E D I	pain + proactiv 1 jus de pamplemousse 1 yaourt 1 café	pain + proactiv 1 yaourt fruit	poulet cuit riz fondue de légumes salade de fruits pain	—
S A M E D I	pain + proactiv 1 jus de pamplemousse 1 yaourt 1 café	coquille de pain on avec macedoine de légumes Rôti de bœuf ratatouille fromage pain banane	1 Gerlinea	1 tranche de Brioche
D I M A N C H E	pain + pro 1 jus de pamplemousse 1 yaourt 1 café	steak frite 1 yaourt	œuf-ratatouille pain 1 yaourt	1 tranche de Brioche
L U N D I	pain + proactiv 1 jus de pamplemousse 1 café	asperge vinaigrette 1 tranche rôti d'agneau crème d'œufs 1/2 part de gâteau prune pain	1 Gerlinea	1 part de gâteau prune

Figure 67 : Exemple de relevé alimentaire, du vendredi au lundi.

À première vue, le nouveau relevé alimentaire reflète une consommation alimentaire inférieure à celle de la dernière fois. Le repas du soir est souvent composé d'un substitut de repas (samedi, lundi) ou d'un potage (jeudi) et les collations sont beaucoup moins fréquentes et moins riches qu'auparavant.

En revanche, l'analyse qualitative de son alimentation montre toujours un déficit en glucides complexes. Les féculents ne sont pas présents aux principaux repas et la ration glucidique quotidienne est tout à fait insuffisante. Seul le pain est présent à tous les repas, mais en quantités trop restreintes pour assurer un bon équilibre alimentaire. Il est donc indispensable d'évoquer la notion de ration glucidique lors de cet entretien.

Les lipides sont consommés en moindre quantité mais restent très présents dans l'alimentation de la patiente (fromage, frites, vinaigrette, brioche ...). Il s'agit principalement de graisses cachées, et le pharmacien doit donc insister sur l'utilité de limiter leur consommation pour réduire le taux de cholestérol sanguin et pour l'objectif de réduction pondérale. Il doit lui rappeler que les aliments gras doivent être évités au cours d'un même repas (ce qu'elle respecte relativement bien ici) afin de limiter l'apport lipidique quotidien.

Pour ce qui est de la structure des repas, les cinq choix d'aliments ne sont jamais présents (sauf pour le petit-déjeuner qui semble bien équilibré). Il faudra donc insister sur l'importance d'un repas avec ces cinq choix d'aliments qui sont indispensables pour un bon équilibre alimentaire.

Les rythmes alimentaires semblent mieux respectés que lors du relevé précédent, notamment avec un petit-déjeuner mieux structuré qui comporte une boisson, un produit céréalier, un laitage et un fruit la plupart du temps. Ceci a pour effet de restaurer l'appétit pour

le repas du midi, qui reste cependant bien souvent déséquilibré. D'après la patiente, ceci est à mettre en relation avec sa situation professionnelle qui l'oblige régulièrement à déjeuner sur son lieu de travail en un temps assez court. Elle ne peut donc pas toujours choisir ses repas comme elle le souhaiterait. De même, elle travaille parfois la nuit et n'a pas toujours le temps de faire un repas pour le dîner ; c'est pourquoi elle consomme des substituts de repas ou mange moins le soir au profit d'une collation dans la nuit. Ces collations sont bien moins importantes qu'auparavant ce qui est encourageant car ceci montre qu'elle a fait des efforts pour contrôler ses envies alimentaires, notamment de sucreries. Cependant, le pharmacien doit insister sur l'utilité de structurer ces collations, en remplaçant la brioche par du pain, en ajoutant un laitage ou un fruit. Ceci impose de disposer de ces aliments, notamment sur le lieu de travail, ce qui n'est pas toujours évident.

V-2-3-4-3. Le conseil personnalisé

Bien que l'équilibre alimentaire soit loin d'être atteint, le pharmacien doit encourager la patiente en la félicitant pour ses efforts, et en restant le plus possible positif dans ses remarques et ses conseils. Il ne doit surtout pas la décourager en pointant simplement ses erreurs. Pour chaque erreur alimentaire identifiée, il doit fournir un outil ou un conseil pour éviter tout échec dans sa démarche.

Au début de l'entretien, le résumé des notions vues lors de l'entretien précédent nous a montré qu'elle avait bien intégré les principes théoriques de l'équilibre alimentaire. Il ne s'agit donc pas de répéter indéfiniment les mêmes informations, mais d'adapter son discours à l'individu et de lui fournir des outils lui permettant de mettre plus facilement en application ces principes à la maison. Le pharmacien propose donc d'établir une ration alimentaire que la patiente devra suivre du mieux qu'elle peut chaque jour. C'est-à-dire qu'ils vont définir ensemble ce que son alimentation quotidienne doit lui apporter et répartir ceci sur les différents repas.

Selon les recommandations nutritionnelles que nous avons évoquées plus haut, une femme a besoin d'environ 2200 kcal/jr. Lors du premier relevé alimentaire, la patiente consommait clairement plus de calories que ce qui est recommandé, et lors de ce nouveau relevé, cette consommation est bien moindre mais son alimentation reste très déséquilibrée. C'est pourquoi il est utile d'établir une ration quotidienne qui lui permettra de mieux structurer ses repas.

Pour 2200 kcal/jr, les glucides doivent représenter 50 à 55% des apports caloriques journaliers, soit 1100 à 1200 kcal/jr, ce qui équivaut à 275 à 300 g de glucides par jour (1 g de glucides équivalant à 4 kcal). Nous choisirons comme ration glucidique quotidienne 300 g car ce chiffre facilitera les calculs qui doivent être facilement compréhensibles pour la patiente. Ainsi, ces 300 g de glucides devront être répartis sur une journée, et partagés entre la consommation de pain, de féculents et de fruits qui sont les trois principales sources de glucides dans une alimentation équilibrée.

Les fruits doivent être consommés deux à trois fois par jour et une portion représente 15 g de glucides. La patiente pense pouvoir consommer trois fruits par jour, ce qui correspond donc à 45 g de glucides. Le pain est un aliment qu'elle consomme facilement, et estime sa consommation à environ 100 g de pain par repas, soit 300g par jour, c'est-à-dire 150g de glucides. Ceci laisse donc environ 100 g de glucides à répartir dans la journée sous forme de féculents. 100 g de féculents ne représentent que 20 g de glucides, elle devra donc consommer 500 g de féculents par jour à répartir sur ses trois repas. Ceci lui semble très important, notamment au regard de ce qu'elle consommait ces derniers temps. Le pharmacien doit donc lui rappeler l'intérêt de consommer des féculents qui sont des aliments satiétogènes, peu caloriques par rapport aux lipides, et qui permettent un rassasiement important, même pour les gros mangeurs. Ainsi, sa ration glucidique pourra être structurée sur une journée comme le montre la figure 68.

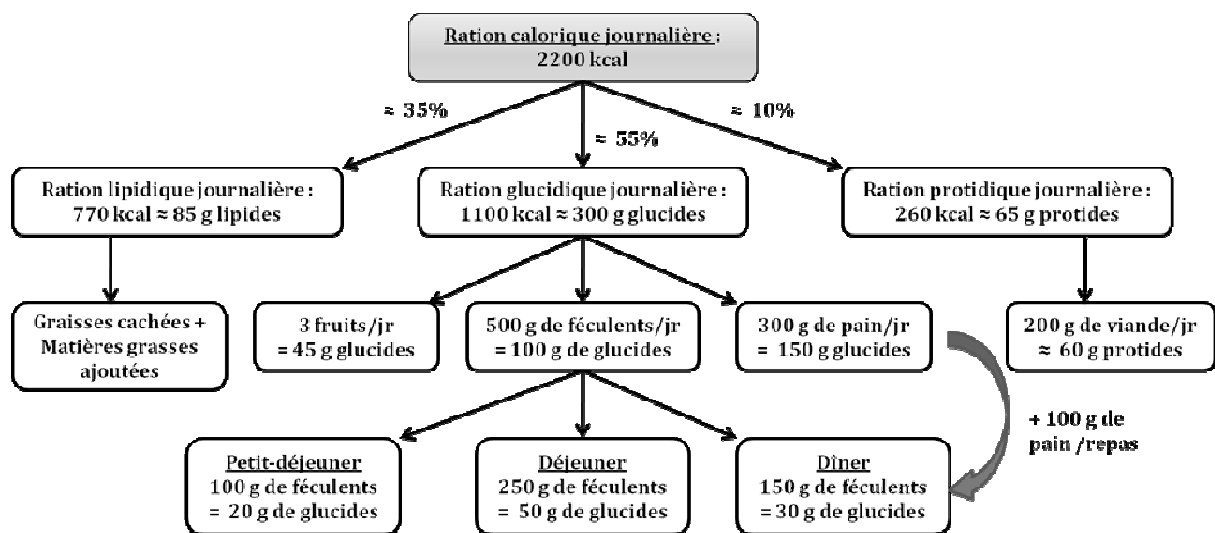


Figure 68 : Répartition de la ration calorique quotidienne entre les différents macronutriments.

Par ailleurs, le reste de la ration calorique journalière devra être apporté par les autres macronutriments. Ainsi, les protéides devront constituer 11 à 15% de l'apport calorique quotidien, soit environ 260 kcal, ce qui représente 60 g de protéines (1 g de protéines équivalant à 4 kcal), c'est-à-dire à une portion d'aliment carné d'environ 200 g (si l'on considère par exemple une viande rouge qui contient 30% de protéines). Cette ration devra être répartie sur les différents repas, et pourra être apportée par des aliments protéiques d'origine animale ou végétale. Enfin, le reste de la ration calorique doit être apportée par les lipides, pour 35% environ, soit 770 kcal qui représentent 85 g de lipides. Il faudra prendre en compte ici les aliments contenant des graisses cachées, et les matières grasses ajoutées.

Ceci reste cependant complexe pour les patients et le pharmacien doit simplifier cette démonstration en n'abordant avec eux que le côté pratique de ce calcul. Ainsi, pour résumer, la patiente devrait consommer une à deux parts d'aliments carnés par jour, et lorsqu'elle n'en consomme qu'une, le midi par exemple, il faudrait consommer un légume riche en protéines (lentilles, pois, haricots blancs ...) le soir. Pour ce qui est des lipides, la ration calculée représente l'équivalent de 8 à 9 cuillères à soupe d'huile par jour, et la patiente pourra s'aider

de son aide-mémoire sur les graisses cachées (Figures 42 et 43) pour les déceler dans son alimentation. Enfin, pour la ration glucidique, le pharmacien peut lui fournir un modèle qu'elle pourra utiliser pour structurer ses repas (Figure 69).

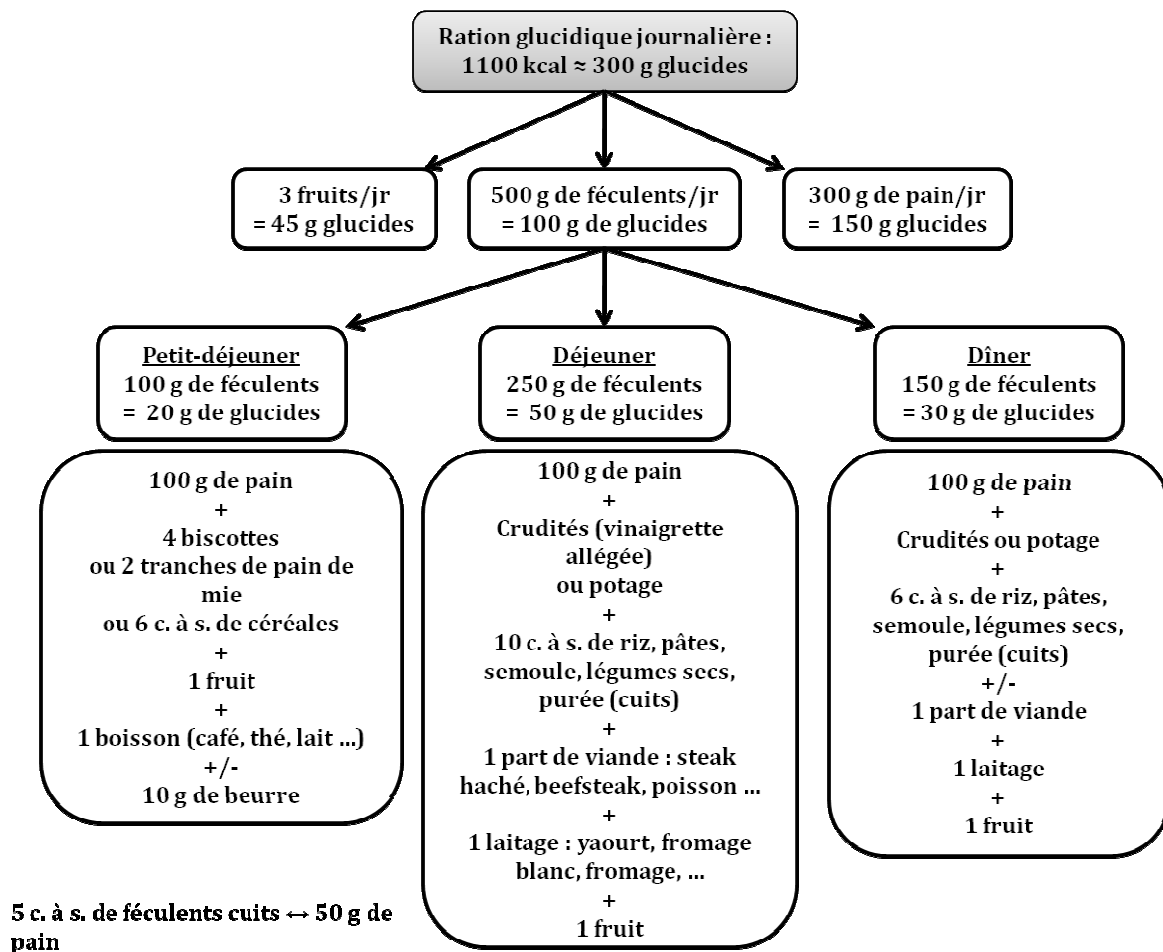


Figure 69 : Exemple de répartition de la ration glucidique sur les trois repas de la journée.

Ce modèle permet d'intégrer tous les aliments au sein des différents repas de la journée. Bien souvent, les patients trouvent les repas trop copieux, et le pharmacien conseille dans ce cas de remplacer une partie des féculents par du pain, ou bien de garder une portion de pain et le fruit du repas de midi pour une collation en milieu d'après-midi. Bien que ces repas semblent copieux, ils assurent un bon équilibre alimentaire, et nombre de patients obèses, suivis dans le service de médecine interne B au CHU de Limoges en décembre 2009, ont vu leur poids diminuer de 1 à 2,5 kg en à peine 5 jours avec de telles rations alimentaires. Il arrivait même fréquemment que les patients n'arrivent pas à terminer leur repas et perdent tout de même du poids. Ceci est souvent à mettre en relation avec le mode de cuisson des aliments. Le pharmacien doit ainsi rappeler à la patiente qu'il est primordial de limiter les graisses, surtout les matières grasses ajoutées, mais aussi être vigilant pour ce qui est des graisses cachées. Il faudra de plus éviter les graisses saturées d'origine animale au profit des graisses végétales et des graisses de poisson.

V-2-3-4-4. Clôture de l'entretien

Le pharmacien remet à la patiente les documents qui leur ont servi de support lors de l'entretien (figures 23 et 24), et propose à la patiente d'évoquer le thème de l'activité physique lors de leur prochain entretien. Il lui rappelle de bien remplir son relevé alimentaire la semaine d'avant et l'encourage à persévérer dans ses efforts.

V-2-3-5. Les prochains entretiens pharmaceutiques

Nous pourrions détailler encore bien des exemples de sujets à aborder pour le suivi des patients à risque cardiovasculaire accru. Pour cette patiente, les futurs entretiens pharmaceutiques seront structurés de la même façon que ceux que nous venons de voir, c'est-à-dire une première étape qui consiste à renseigner la fiche-patient à l'aide des nouveaux éléments de santé rapportés, une seconde qui permet de réviser les sujets abordés lors de l'entretien précédent, l'analyse du relevé alimentaire, et enfin une discussion autour d'un sujet thématique.

Pour cette patiente, le pharmacien va évoquer l'importance de l'activité physique, ce qu'elle apporte comme bénéfices à l'organisme, notamment en terme de réduction des taux de cholestérol, de réduction pondérale mais aussi au niveau de l'humeur. Il doit l'inciter à pratiquer une activité physique régulière, de l'ordre de 30 min par jour. Si cela s'avère impossible pour celle-ci, il peut proposer un tableau des équivalences d'activités physiques à réaliser quotidiennement pour atteindre cet objectif (Figure 55).

Pour un autre entretien, le thème abordé pourra être le cholestérol, ses effets délétères sur l'organisme, les aliments à privilégier ou à éviter et pourquoi, le mode d'action du traitement médicamenteux, le commentaire des résultats de l'analyse biologique ...

Les thèmes seront donc divers et variés avec pour objectifs d'informer du mieux possible le patient concernant sa pathologie chronique, d'améliorer son suivi, de limiter le risque de iatrogénie médicamenteuse, de favoriser le dépistage, la prévention et de promouvoir son éducation thérapeutique.

V-2-4. La place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients

Le pharmacien d'officine peut donc être bien plus qu'un simple « dispensateur de médicaments ». Nous venons d'envisager les multiples rôles qu'il peut assurer auprès du patient et ils sont bien plus nombreux que n'importe quel autre acteur de santé.

La prise en charge du syndrome métabolique dans sa globalité n'est pas à l'ordre du jour par la médecine générale ou spécialisée, mais elle peut tout à fait l'être par le pharmacien d'officine. Cet exemple de suivi d'une patiente grâce aux entretiens pharmaceutiques le démontre. En effet, le seul recours face à ce type de pathologie est la prévention cardiovasculaire qui passe par l'éducation thérapeutique du patient. Cette activité est bien trop chronophage pour être menée par la seule profession médicale qui refuse obstinément de laisser le pharmacien d'officine s'impliquer d'avantage dans le suivi des patients. Ceci est

bien dommageable pour les patients car la profession de pharmacien d'officine garantit la qualité de l'information délivrée lors de tels entretiens, ce qui n'est pas le cas des informations recueillies dans les revues populaires qui prônent le culte de la minceur et favorisent ainsi les troubles du comportement alimentaire, les désordres nutritionnels et les troubles psychologiques.

Par ailleurs, j'ai la conviction qu'un tel entretien représente un acte pharmaceutique et un service de santé publique qui devrait faire l'objet d'une rémunération pour le pharmacien. La situation économique actuelle de l'officine est de plus en plus difficile car la rémunération des pharmacies est inextricablement liée à la consommation du médicament qu'il paraît indispensable de réduire dans les années à venir. C'est pourquoi les compétences du pharmacien doivent être revalorisées. Ceci va sans doute de pair avec une formation continue plus approfondie et obligatoire pour le pharmacien qui souhaitera participer à l'éducation thérapeutique des patients.

Quoi qu'il en soit le pharmacien d'officine reste un acteur indispensable dans la prévention du risque cardiovasculaire qu'il soit lié ou non au syndrome métabolique grâce à ses compétences en matière de diététique, de connaissance de la physiopathologie du diabète et des maladies cardiovasculaires, et surtout du médicament.

Conclusion

Cet exposé avait pour objectif principal de dresser un état des lieux des connaissances actuelles concernant le syndrome métabolique, sa physiopathologie et ses conséquences au niveau cardiovasculaire. Ainsi, ce syndrome très répandu prédispose à la survenue du diabète de type 2 et d'évènements cardiovasculaires potentiellement graves. L'ensemble des troubles qui le caractérise est regroupé au sein d'une définition harmonisée par l'O.M.S. en avril 2010, qui clôt le débat des différentes sociétés savantes à ce sujet.

La physiopathologie du syndrome métabolique reste en revanche moins bien explorée. Ainsi que nous l'avons vu, les anomalies caractérisant ce syndrome sont reliées entre elles par des cascades métaboliques complexes qui ne sont pas encore clairement élucidées. L'O.M.S., dans ses dernières publications sur le sujet, recommande aux experts de concentrer leurs efforts de recherche pour les années à venir sur la compréhension de ces mécanismes, notamment afin de déterminer les rôles respectifs de l'insulinorésistance et de l'obésité viscérale dans l'installation et les conséquences cardiovasculaires du syndrome métabolique.

À l'heure actuelle, la stratégie thérapeutique pour lutter contre le syndrome métabolique consiste au traitement des anomalies prises individuellement. C'est-à-dire que les médecins devront traiter le diabète d'un côté, la dyslipidémie ou l'hypertension artérielle de l'autre, faute de possibilité thérapeutique globale. C'est pourquoi l'enjeu majeur de la prise en charge du syndrome métabolique reste la prévention du risque cardiovasculaire dans sa globalité, principalement par le biais des mesures hygiéno-diététiques. C'est dans ce cadre que le pharmacien d'officine pourra tenir une place essentielle, en complétant la prise en charge médicale par des conseils adaptés au patient et en participant activement à son éducation thérapeutique.

La prise en charge du syndrome métabolique à l'officine va donc de paire avec la prévention du risque cardiovasculaire dans sa globalité. Le pharmacien n'ayant pas toujours accès aux constantes biologiques des patients et n'ayant en aucun cas la légitimité de prononcer un diagnostic, seules son expérience professionnelle, l'analyse de l'ordonnance et l'écoute du patient lui permettront de cibler les individus à risque. Dès lors, il pourra exercer son rôle d'acteur de santé de terrain en mettant en œuvre des moyens nécessaires à l'éducation thérapeutique du patient, notamment par l'instauration d'entretiens pharmaceutiques réguliers avec celui-ci afin de renforcer son suivi médical, de favoriser la prévention en décelant précocement certaines anomalies, d'améliorer l'observance des traitements médicamenteux et de prévenir le risque de iatrogénie médicamenteuse. Le pharmacien d'officine peut donc tenir une place importante dans la prise en charge du patient à risque cardiovasculaire élevé, et je reste convaincue que les années à venir permettront à la profession de s'affirmer en tant qu'acteur indispensable dans l'éducation thérapeutique des patients et le suivi des maladies chroniques notamment dans le domaine cardiovasculaire.

RÉFÉRENCES

A

ABATE N., GARG A., PESHOCK R.M. *et al.* Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *The journal of clinical investigation*, 1995, 96 : 88-98.

ABDUL-GHANI M.A., DEFRONZO R.A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, Article ID 476279, 19 p.

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. Rapport de groupe de travail, 2008.

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique ; recommandations. 2005. [En ligne]. Disponible sur le site de l'AFSSaPS :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/da2c055ce7845afe44d7aac a7c3f4de8.pdf (Page consultée le 25/02/11).

AGUILAR-SALINAS C.A., ROJAS R., GOMEZ-PEREZ F.J. *et al.* High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Archives of Medical Research*, 2004, 35 : 76-81.

AHIMA R.S., FLIER J.S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2000, Vol. 11, 8 : 327-332.

AILHAUD G. Molecular Mechanisms of Adipocyte Differentiation. *Journal of Endocrinology*, 1997, 155 : 201-202.

AILHAUD G. Adipose tissue as a secretory organ : from adipogenesis to the metabolic syndrome. *Comptes Rendus – Biologies*, 2006, 329 : 570-577.

AILHAUD G., BOULOUMIE A., LAFONTAN M. *et al.* Le tissu adipeux, un organe majeur du métabolisme. *Pratiques en nutrition*, 2007, 10 : 14-27.

ALBERT M.A., GLYNN R.J., RIDKER P.M. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*, 2003, 108 : 161-165.

ALBERTI K.G., ZIMMET P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 1998, 15 : 539-553.

ALBERTI K.G., ZIMMET P., SHAW J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group : The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366 : 1059-1062.

ALBERTI K.G., ECKEL R.H., GRUNDY S.M., *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, p. CIRCULATION AHA. 109.192644.

ALESSI M.C., LIJNEN H.R., BASTELICA D. *et al.* Adipose tissue and atherothrombosis. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 2003, 33 : 290-297.

AMORI R.E., LAU J., PITTAS A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes : systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 2007, 298 : 194-206.

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Recommandations pour la pratique clinique : Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. [En ligne]. 2004, disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_contraception_vvd-2006.pdf (Page consultée le 25/04/2011).

ANDERSON E.A., HOFFMAN R.P., BALON T.W. *et al.* Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *Journal of Clinical Investigation*, 1991, 87 : 2246-2252.

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de L'alimentation, de l'Environnement et du Travail. Alimentation humaine : les vitamines. [En ligne]. 20011a, disponible sur le site de l'ANSES sur : <http://www.anses.fr/PN7801.htm> (Page consultée le 10/03/2011).

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Alimentation humaine : les lipides. [En ligne]. 20011b, disponible sur le site de l'ANSES sur : <http://www.anses.fr/Documents/TNA-Fi-Lipides-AGS.pdf> (Page consultée le 12/03/2011).

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Alimentation humaine : les glucides : effets et recommandations. [En ligne]. 20011c, disponible sur le site de l'ANSES sur : <http://www.anses.fr/PN5B01.htm> (Page consultée le 18/03/2011).

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Alimentation humaine : les apports conseillés en énergie. [En ligne]. 20011d, disponible sur le site de l'ANSES sur : <http://www.anses.fr/PNS701.htm> (Page consultée le 18/04/2011).

ARITA Y., KIHARA S., OUCHI N. *et al.* Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002, 105 : 2893-2898.

AVIM : Association d'Aide aux Victimes de l'Isoméride® et du Médiator®. [En ligne]. 2011, disponible sur le site d'AVIM sur : <http://www.victimes-isomeride.asso.fr/> (Page consultée le 20/03/2011).

B

BAGGIO L.L., DRUCKER D.J. Biology of incretins : GLP1 and GIP. *Gastroenterology* 2007, 132 : 2131-57.

BAILEY C.J., TURNER R.C. Metformin. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334 : 574-9.

BALKAU B., CHARLES M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic Medicine*, 1999, 16 : 442-443.

BALKAU B., VERNAY M., MHAMDI L. *et al.* The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes and Metabolism*, 2003, 29 : 526-32.

BALKAU B., VALENSIC P., ESCHWÈGE E. *et al.* A review of the metabolic syndrome. *Diabetes and Metabolism*, 2007, 33 : 405-413.

BANDINI L.G., VU D., MUST A. *et al.* Comparison of high-calorie, low-nutrient-dense food consumption among obese and non-obese adolescents. *Obesity Research*, 1999, Vol 7, 5 : 438-443.

BARZILAY J.I., ABRAHAM L., HECKBERT S.R. *et al.* The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly : the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*, 2001, 50 : 2384-2389.

BASDEVANT A., LAVILLE M., ZIEGLER O. *et al.* Guide pratique pour le diagnostic, la prévention, le traitement des obésités en France. *Diabetes and Metabolism*, 1998, 24 (2) : 10-42.

BASDEVANT A. Analyse clinique du comportement alimentaire. *La Revue du Praticien*, 2000, 50 : 484-8.

BASDEVANT A. L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*, 2006, 329 : 562-569.

BASTARD J.P., JARDEL C., BRUCKERT E. *et al.* Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85 : 3338-3342.

BASTARD J.P., MAACHI M., TRAN VAN NHIEU J. *et al.* Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87 : 2084-2089.

BATAILLE V., PERRET B., DALLONGEVILLE J. *et al.* Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes and metabolism*, 2006, 32 : 475-479.

BAUDIN B., BERTHELOT-GARCIASA E., MEULEMANA C. *et al.* Biologie de l'hypertension artérielle. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009, 409 : 65-74.

BAYS H., MANDARINO L., DEFRONZO R.A. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus : peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, vol. 89, 2 : 463-478.

BELLISLE F. Le comportement alimentaire humain. Approche scientifique. Institut Danone, Bruxelles, 1999.

BELLISLE F., ROLLAND-CACHERA M.F., DEHEEGER M. *et al.* Obesity and food intake in children : evidence for a role of metabolic and/or behavioral daily rhythms. *Appetite*, 1988, 11 : 111-8.

BENEYTOUT J.L. Leptine, obésité et insulino-résistance. *Pratiques en nutrition*, 2007, 10 : 71-74.

BENEYTOUT J.L. Physiologie de l'obésité. *Pratiques en nutrition*, 2008, Vol. 4, 13 : 32-36.

BERNAL-MIZRACHI C., WENG S., LI B. *et al.* Respiratory uncoupling lowers blood pressure through a leptin-dependent mechanism in genetically obese mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2002, 22 : 961-968.

BERTSIAS G., LINARDAKIS M., MAMMAS I. *et al.* Fruit and vegetables consumption in relation to health and diet of medical students in Crete, Greece. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 2005, 75 (2) : 107-117.

BESSESEN D.H. The role of carbohydrates in insulin resistance. *Journal of Nutrition*, 2001, 131 : 2782S-2786S.

BIRCH L., FISHER J.O. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics*, 1998, 101 : 539-48.

BJÖRNTORP P. Visceral fat accumulation : the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *Journal of Internal Medicine*, 1991, 230 : 195-201.

BJORNHOLM M., KAWANO Y., LEHTIHET M. *et al.* Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes*, 1997, vol. 46, 3 : 524-7.

BODEN G. Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis. *Life Sciences*, 2003, 72 : 977-88.

BOLEN S., FELDMAN L., VASSY J. *et al.* Systematic review : comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*, 2007, 147 : 386-99.

BONORA E., TARGHER G., FORMENTINI G. *et al.* The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetic Medicine*, 2004, 21 : 52-58.

BONORA E., CAPALDO B., PERIN PC. *et al.* Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2008, 18 : 624-631.

BOULOGNE A., VANTYGHM M.C. Physiopathologie de l'insulinorésistance. *La presse médicale*, 2004, 33 : 666-672.

BOURRE J.M. La vérité sur les oméga-3. Paris : éditions Odile Jacob, 2004, 277p.

BRENNER B.M., COOPER M.E., DE ZEEUW D. *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345 (12) :861-69.

BRUUN J.M., LIHN A.S., VERDICH C. *et al.* Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines : in vivo and in vitro investigations in humans, *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 2003, 285 : E527- E533.

BUXERAUD J. Cours de chimie thérapeutique, les antihypertenseurs, 3^{ème} année de faculté de pharmacie à Limoges, 2008.

CAMERON A.J., SHAW J.E., ZIMMET P.Z. The metabolic syndrome : prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2004, 33 : 351-75.

CANNON B., NEDERGAARD J. Brown adipose tissue : function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 2004, 84 : 277-359.

CAPEAU J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *Médecine/Sciences*, 2003, 19 : 834-9.

CARNETHON M.R., LORIA C.M., HILL J.O. *et al.* Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. Risk factors for the metabolic syndrome : the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care*, 2004, 27 : 2707-2715.

CASTELL J.V., GOMEZ-LECHON M.J., DAVID M. *et al.* Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Letters*, 1988, 232 : 347-350.

CERIELLO A., MOTZ E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004, 24 : 816-23.

CESPHARM : éducation et prévention pour la santé. Pharmacien éducateur de santé, Ordre national des pharmaciens. [En ligne]. 2011, disponible sur le site du Cespharm sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante> (Page consultée le 20/02/2011).

CHABOISSIER A., RODDE M. Alli® (orlistat 60mg, gélules) Point d'information après sept mois de commercialisation –communiqué. AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009. [En ligne]. Disponible sur le site de l'AFSSaPS : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Alli-R-orlistat-60mg-gelules-Point-d-information-apres-sept-mois-de-commercialisation-communique/%28language%29/fre-FR> (Page consultée le 15/01/2011).

CHANDOLA T., BRUNNER E., MARMOT M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome : prospective study. *British Medical Journal*, 2006, 332 : 521-5.

CHANDRAN M., PHILLIPS S.A., CIARALDI T. *et al.* Adiponectin : more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, 2003, 26 : 2442-2450.

CHARRIÈRE G., COUSIN B., ARNAUD E. *et al.* Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity, *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278 : 9850-9855.

CHEATHAM F. GLUT4 and company : SNAREing roles in insulin-regulated glucose uptake. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2000, 11 : 356-361.

CHIASSEON J.L., JOSSE R.G., GOMIS R. *et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *Journal of the American Medical Association*, 2003, 290 : 486-94.

CHU DUPUYTREN M.I.B. Documentation pour l'éducation thérapeutique des patients en matière de nutrition et diététique dans le cadre de l'obésité et du diabète de type 2. Limoges, 2009.

CIANFLONE K., XIA Z., CHEN L.Y. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2003, 1609 : 127-143.

CNGPO : Collectif National des Groupements de Pharmaciens d'Officine. Dépistage des risques cardiovasculaires.[En ligne]. 2011, disponible sur : <http://www.depistage-officine.com/> (Page consultée le 19/04/2011).

COHEN S., KAMARCK T., MARMELESTEIN R. A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 1983, 24 : 386-96.

CONSIDINE R.V., SINHA M.K., HEIMAN M.L. *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334 : 292-295.

CONUS F., RABASA-LHORET R., PERONNET F. Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 32 : 4-12.

COPPACK S.W., JENSEN M.D., MILES J.M. In vivo regulation of lipolysis in humans. *The Journal of Lipid Research*, 1994, 35 : 177-93.

CORNIER M.A., DABELEA D., HERNANDEZ T.L. *et al.* The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, 2008, 29 : 777-822.

COTTAM D.R., MATTAR S.G., BARINAS-MITCHELL E. *et al.* The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity : implications and effects of weight loss. *Obesity Surgery*, 2004, 14 : 589-600.

COUSIN B., MUNOZ O., ANDRE M., *et al.* A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *The FASEB Journal*, 1999, 13 : 305-312.

CSASZAR A., KEKES E., ABEL T. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population. *Blood Press*, 2006, 15 : 101-106.

CSP : Code de la santé publique. Article L6321-1. [En ligne]. 2003, disponible sur le site Légifrance.gouv.fr sur :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C6A9559E1D3405D09A0126475BA6609C.tpdjo09v_1?idArticle=LEGIARTI000006691335&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20090519 (Page consultée le 18/03/11).

CSP : Code de la santé publique, Quatrième partie : Professions de santé, Livre II : Profession de la pharmacie, Titre III : Organisation de la profession de pharmacien, Chapitre V : Déontologie. Edition de juillet 2009. [En ligne]. Disponible sur le site de l'ordre des pharmaciens sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/pdf/deontologie.pdf> (page consulté le 13 janvier 2011).

CYPESS A.M., LEHMAN S., WILLIAMS G., *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360 : 1509-1517.

D

DALLONGEVILLE J., COTTEL D., FERRIERES J. *et al.* Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care*, 2005, 28 : 409-415.

DEBACKER G., AMBROSIONI E., BORCH-JOHNSEN K. *et al.* Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 2003, 24 : 1600-9.

DEFRONZO R.A., COOKE C.R., ANDRES R. *et al.* The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *Journal of Clinical Investigation*, 1975, 55 : 845-855.

DEFRONZO R.A. Impaired glucose tolerance : do pharmacological therapies correct the underlying metabolic disturbance ? *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 2003, 3 : S24-S40.

DEFRONZO R.A., RATNER R.E., HAN J. *et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28 : 1092-100.

DEKKER J.M., GIRMAN C., RHODES T. *et al.* Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*, 2005, 112 : 666-673.

DELANY J.P. Role of energy expenditure in the development of pediatric obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, vol 4, 68 : 950S-955S.

DELARUE J., ALLAIN G., GUILLERM S. VIe Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique » - Brest, octobre 2005. Le syndrome métabolique. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2006, 20 : 114-117.

DESPRÉS J.P., MOORJANI S., LUPIEN P.J. *et al.* Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*, 1990, 10 : 497-511.

DESPRÉS J.P. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition*, 1993, 9 : 452-459.

DESPRÉS J.P., LEMIEUX I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006, 444 : 881-887.

DESPRÉS J.P., LEMIEUX I., BERGERON J. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, 28 : 1039-1049.

DE VEGT F., DEKKER J.M., JAGER A. *et al.* Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population : the Hoorn Study. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285 : 2109-2113.

DE VERDELHAN A., SAUSSIÉ C. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Alli® 60 mg GlaxoSmithKline Santé Grand Public. AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009. [En ligne]. Disponible sur le site de l'AFSSaPS :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/bd217cc6e3901ae761b47dfad5030e9a.pdf (page consulté le 14/01/2011).

DICKINSON H.O., MASON J.M., NICOLSON D.J. *et al.* Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure : a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*, 2006, 24 : 215-33.

DIEZ J.J., IGLESIAS P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology*, 2003, 148 : 293-300.

DORIA A., ABUMRAD N.A. Genome-wide associations and metabolic disease: the big revolution. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2008, 11 : 363-365.

DUCLOS M. Prévention et traitement du syndrome métabolique : rôle de l'activité physique. *Science & Sports*, 2007, 22 : 129-134.

DUMAS C., SAUL C., BENDER O. Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations ; ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [En ligne]. 2007, disponible sur le site de l'ANSES sur : <http://www.anses.fr/Documents/NUT-Ra-Proteines.pdf> (Page consultée le 19/03/11).

DUNCAN G.E., LI S.M., ZHOU X.H. Prevalence and Trends of a Metabolic Syndrome Phenotype Among U.S. Adolescents, 1999–2000. *Diabetes care*, 2004, n°10, 27 : 2438-2443.

DUSSERRE E., MOULIN P., VIDAL H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, 1500 : 88-96.

DUSSOL B., BERLAND Y. Que nous apprennent les grands essais cliniques de prévention cardiovasculaire et rénale chez le malade diabétique de type 2 hypertendu ? *Néphrologie et Thérapeutique*, 2006, 2 : 51-74.

E

ECKEL R.H., GRUNDY S.M., ZIMMET P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005, 365 : 1415-28.

ECKEL R.H. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2007, 66 : 82-95.

EGAN B.M. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Current Hypertension Reports*, 2003, 5 : 247-254.

EINHORN D., REAVEN G.M., COBIN R.H. *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice*, 2003, 9 : 237-252.

ELBERS J.M., GILTAY E.J., TEERLINK T. *et al.* Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clinical Endocrinology*, 2003, 58 : 562-571.

ENGELI S., SCHLING P., GORZELNIAK K. *et al.* The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system : role in the metabolic syndrome? *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2003, 35 : 807-825.

ENGSTROM G., HEDBLAD B., STAVENOW L. *et al.* Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes*, 2003, 52 : 2097-2101.

ESCHWEGE E. Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ?
Annales d'Endocrinologie, 2005, 66 (2) : 1S32-1S44.

EVANS J.L., GOLDFINE I.D., MADDUX B.A. *et al.* Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? Diabetes, 2003, 52 : 1-8.

F

FAIN J.N., MADAN A.K., HILER M.L. *et al.* Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology, 2004, 145 : 2273-2282.

FAROOQI I.S., MATERESE G., LORD G.M. *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/ metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. Journal of Clinical Investigation, 2002, 110 : 1093-1103.

FASSHAUER M., KRALISCH S., KLIER M. *et al.* Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, 301 : 1045-50.

FAURE S. Le pharmacien d'officine dans le parcours de soins. Actualités pharmaceutiques, 2009, 491 (48) : 4-6.

FÉDÉRATION FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE, COMITÉ D'ÉDUCATION SANITAIRE ET SOCIALE DE LA PHARMACIE FRANÇAISE. Cholestérol – brochure. [En ligne]. 2010, disponible sur le site du Cespharm sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Cholesterol-brochure> (Page consultée le 25/03/2011).

FERNANDES G., HANDWERGER B.S., YUNIS E.J. *et al.* Immune response in the mutant diabetic C57BL/Ks-dt+ mouse. Discrepancies between in vitro and in vivo immunological assays. Journal of Clinical Investigation, 1978, 61 : 243-250.

FERNANDEZ-REAL J.M., RICART W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocrine Reviews, 2003, 24 : 278-301.

FERRANNINI E., BUZZIGOLI G., BONADONNA R. *et al.* Insulin resistance in essential hypertension. The New England Journal of Medicine, 1987, vol. 317 : p. 350-357.

FERRARA C.M., GOLDBERG A.P., ORTMAYER H.K. *et al.* Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61 : 480-7.

FORD E.S., LI C., SATTAR N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*, 2008, 31 : 1898-1904.

FOSTER-POWELL K., HOLT S.H., BRAND-MILLER J.C. International table of glycemic index and glycemic load values. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2002, 76 : 5-56.

FRANÇOIS M. Insulinorésistance et transport du glucose. D'après les présentations faites lors du Congrès de l'ALFEDIAM 2006. *Annales d'endocrinologie*, 2007, 68 : 73-88.

FRANZ MJ, HORTON ES, BANTLE JP. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 1994, 17, 490-518.

FRICKER J. Obésité. Paris : Nathan (Abrégés), 1995, 308p.

FRIED S.K., BUNKIN D.A., GRENNBERG A.S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 : depot difference and regulation by glucocorticoid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83 : 847-850.

FRUHBECK G., GOMEZ-AMBROSI J., MURUZABAL F.J. *et al.* The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 2001, 280 : E827-E847.

FUJIOKA S., MATSUZAWA Y., TOKUNAGA K. *et al.* Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 1987, 36:54-59.

G

GAO Z., ZUBERI A., QUON M.J. *et al.* Aspirin inhibits serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 in tumor necrosis factor-treated cells through targeting multiple serine kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278 : 24944-24950.

GOUBELY Virginie. Le pharmacien d'officine face à l'obésité de l'adulte. Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2003, 296p.

GRAHAM D.J., OUELLET-HELLSTROM R., MACURDY T.E. *et al.* Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *Journal of the American Medical Association*, 2010, 304 : 411-418.

GRECO A.V., MINGRONE G., GIANCATERINI A. *et al.* Insulin resistance in morbid obesity. Reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes*, 2002, 51 : 144-151.

GREKIN R.J., VOLLMER A.P., SIDER R.S. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension*, 1995, 26 : 193-198.

GRIFFIN M.E., MARCUCCI M.J., CLINE G.W. *et al.* Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, 2000, 6, 48 : 1270-4.

GRIMALDI A., HALIMI S. Thoughts on new recommendations for the treatment of type 2 diabetes after the recent studies : UKPDS post-trial, ACCORD, VADT, ADVANCE. *Médecine des maladies métaboliques*, 2009, 3 : 147-150.

GRIMBLE R.F. Inflammatory status and insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2002, 5 : 551-559.

GRUNDY S.M., BREWER J.R. H.B., CLEEMAN J.I. *et al.* Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004, 109 : 433-8.

GRUNDY S.M., CLEEMAN J.I., DANIELS S.R. *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.

GRUNDY S.M. Metabolic syndrome : connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 47 : 1093-1100.

GUIZE L., THOMAS F., PANNIER B. *et al.* All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care*, 2007, 30 : 2381-2387.

GUY-GRAND B., LE BARZIC M. Les trois fonctions du comportement alimentaire (nutritionnelle, symbolique et sociale). *La Revue du Praticien*, 2000, 50 : 480-3.

H

HALIMI S., LE BERRE M.A., GRANGE V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin : a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2000, 50 : 49-56.

HALIMI S. Les glitazones. *Revue de Médecine Interne*, 2005, 26 : 54-7.

HALIMI S. Metformin : 50 years old, fit as a fiddle, and indispensable for its pivotal role in type 2 diabetes management. *Diabetes and Metabolism*, 2006a, 32 : 555-6.

HALIMI S., GRIMALDI A., GERSON M. *et al.* Recommandation professionnelle : traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique. AFSSaPS ; HAS. [En ligne]. 2006b, disponible sur le site de l’HAS : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_diabete-2006.pdf (Page consultée le 22/01/2011).

HANLEY A.J., KARTER A.J., WILLIAMS K. *et al.* Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, 2005, 112 : 3713-3721.

HANSON R.L., IMPERATORE G., BENNETT P.H. *et al.* Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51 : 3120-3127.

HAS : Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d’hypertension artérielle essentielle, actualisation 2005. Recommandations. [En ligne]. 2005. Disponible sur le site de l’HAS : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HTA_2005_recos.pdf (Page consultée le 18/02/11).

HAS : Haute Autorité de Santé, AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les nouvelles recommandations du traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation de Novembre 2006), Recommandations de bonne pratique (synthèse). *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2007, 19 : 152-159.

HAS : Haute Autorité de Santé. Evaluation des technologies de santé, analyse médico-économique : efficacité et efficacité des hypolipémiants une analyse centrée sur les statines. [En ligne]. 2010, disponible sur le site de l’HAS sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968816/efficacite-et-efficience-des-hypolipemiants-une-analyse-centree-sur-les-statines (Page consultée le 09/04/2011).

HAVEL P.J. Update on adipocyte hormones : regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, 2004, 53 : 143-151.

HILL J.O., PRENTICE A.M. Sugar and body weight regulation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1995, 62 : 264S-273S.

HILLIER T.A., ROUSSEAU A., LANGE C. *et al.* Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal components analysis. *Diabetologia*, 2006, 49 : 1528-1535.

HIROSUMI J., TUNCMAN G., CHANG L. *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002, 420 : 333-6.

HOLTEN M.K., ZACHO M., GASTER M. *et al.* Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53 : 294-305.

HONG Y., JIN X., MO J. *et al.* Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality—results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of Internal Medicine*, 2007, 262 : 113-122.

HOTAMISLIGIL G.S., SHARGILL N.S., SPIEGELMAN B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha : direct role in obesity linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259 : 87-91.

HOTAMISLIGIL G.S. Inflammatory pathways and insulin action. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 2003, 27 : S53-S55.

HUBE F., HAUNER H. The role of TNF-alpha in human adipose tissue : prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Hormone and Metabolic Research*, 1999, 31 : 626-631.

HUNDAL R.S., PETERSEN K.F., MAYERSON A.B. *et al.* Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type-2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 109 : 1321-1326.

HUNTER J.E. Food fats and oils. *Progress in Clinical Biological Research*, 1986, 222 : 153-84.

I

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Comment aider une femme à choisir sa contraception ? [En ligne]. 2011, disponible sur le site de l'INPES sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/784.pdf> (Page consultée le 25/04/2011).

ISOMAA B., ALMGREN P., TUOMI T. *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24 : 683-689.

J

JACKSON M.B., OSEI S.Y., AHIMA R.S. The endocrine role of adipose tissue : focus on adiponectin and resistin. *Current Opinion in Endocrinology*. *Diabetes*, 2005, 12 : 163-170.

JENKINS D.J., WOLEVER T.M., TAYLOR R.H. *et al.* Glycemic index of foods : a physiological basis for carbohydrate exchange. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1981, 34 : 362-6.

JENSEN M.D., HAYMOND M.W., RIZZA R.A. *et al.* Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *The journal of clinical investigation*, 1989, 83 : 1168-73.

JEPPESEN J., HANSEN T.W., RASMUSSEN S. *et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease : a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 49 : 2112-2119.

JEUKENDRUP A.E. Dietary fat and physical performance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 1999, 2 : 521-6.

JULLIEN D. Physiopathologie du syndrome métabolique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008, supplément 4, 135 : S243-S248.

JUNQUERO D., RIVAL Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s)? *Medicine/sciences*, 2005, 21 : 1045-53.

K

KADOWAKI T., YAMAUCHI T. Adiponectin and adiponectin receptors, *Endocrine Reviews*, 2005, 26 : 439-451.

KAHN C.R. Banting lecture : Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*, 1994, 43 : 1066-84.

KAHN B.B., FLIER J.S. Obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2000, 106 : 473-81.

KAHN S.E., PRIGEON R.L., SCHWARTZ R.S. *et al.* Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *Journal of Nutrition*, 2001, 131 : 354S-360S.

KHAN M.A., ST PETER J.V., XUE J.L. A prospective, randomised comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* , 2002, 25 : 708-11.

KAHN S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003, 46 : 3-19.

KAHN R., BUSE J., FERRANNINI E. *et al.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28 : 2289-2304.

KAHN S.E., HAFFNER S.M., HEISE M.A. *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355 : 2427-43.

KANNEL W.B., LARSON M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology*, 1993, 82 : 137-152.

KAPLAN N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 1989, 149 : 1514-1520.

KARMALLY W., MONTEZ M.G., PALMAS W. *et al.* Cholesterol-lowering benefits of oat-containing cereal in Hispanic Americans. *Journal of the American Dietetic Association*, 2005, 105 (6) : 967-70.

KATZMARZYK P.T., LEON A.S., WILMORE J.H. *et al.* Targeting the metabolic syndrome with exercise : evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35 : 1703-9.

KEARNEY P.M., WHELTON M., REYNOLDS K. *et al.* Global burden of hypertension : analysis of worldwide data. *Lancet*, 200, 365 : 217-223.

KERSHAW E.E., FLIER J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89 : 2548-2556.

KIM K.H., LEE K., MOON Y.S. *et al.* A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276 : 11252-11256.

KIM M.J., MAACHI M., CAPEAU J. *et al.* Adiponectine et syndrome métabolique. *Immunanalyse et Biologie spécialisée*, 2006, 21 : 1-7.

KOTANI K., OGAWA W., MATSUMOTO M. *et al.* Requirement of atypical protein kinase clambda for insulin stimulation of glucose uptake but not for Akt activation in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular and Cellular Biology*, 1998, 18 : 6971-82.

KRODER G., BOSSENMAIER B., KELLERER M. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia -induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *Journal of Clinical Investigation*, 1996, 97 : 1471-1477.

KROTKIEWSKI M., BJORNTORP P., SJOSTROM L. *et al.* Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. The Journal Of Clinical Investigation, 1983, 72 : 1 150-1 162.

KYLIN E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka « mie-Hyperurika » miesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin, 1923, 44 : 105-127.

L

LAAKSONEN D.E., LAKKA H.M., NISKANEN L.K. *et al.* Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. American Journal of Epidemiology, 2002, 156 : 1070-1077.

LAFITTE A. La minceur sous toutes les coutures. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2000, 2349, 16p.

LAFONTAN M. L'obésité : un problème d'actualité, une question d'avenir ; Activités endocrines de l'adipocyte. 2008. Site de l'institut Servier. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.l-institut-servier.com/download/obesite2/4.pdf> (Page consultée le 19/08/2010).

LAKKA H.M., LAAKSONEN D.E., LAKKA T.A. *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. Journal of the American Medical Association, 2002, 288 : 2709-2716.

LAKKA T.A., LAAKSONEN D.E. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab, 2007, 32 : 76-88.

LANGENFELD M.R., FORST T., HOHBERG C. *et al.* Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from a controlled randomized study. Circulation, 2005, 111 : 2525-31.

LANGFORT J., DONSMARK M., PLOUG T. *et al.* Hormone-sensitive lipase in skeletal muscle : regulatory mechanisms. Acta Physiologica Scandinavica, 2003, 178 : 397-403.

LARGE V., ARNER P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. Diabetes and Metabolism, 1998, 24 : 409-418.

LARSSON B., SEIDE I.L. J., SVARDSUDD K. *et al.* Obesity, adipose tissue distribution and health in men-the study of men born in 1913. Appetite, 1989, 13 : 37-44.

LAVILLE M., BASDEVANT A., CASSUTO D. *et al.* Obesite.com : le site francophone de l'obésité. [En ligne]. In : Définition de l'obésité, quand est-on obèse? Site disponible sur : <http://www.obesite.com/comprendre/definition/quand.htm> (Page consultée le 17/05/2010).

LEAF A., WEBER P.C. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318 (9) : 549-57.

LEBOVITZ H.E. Type 2 diabetes : an overview. *Clinical Chemistry*, 1999, 45 : 1339-1345.

LEBOVITZ H.E. Insulin resistance : definition and consequences. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2001, Suppl. 2, 109 : S135-S148.

LEBOVITZ H.E., BANERJI M.A. Point : visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*, 2005, 28 : 2322-2325.

LEBOVITZ H.E. Insulin resistance : definition and consequences, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2001, Suppl. 2 109 : S135-S148.

LECERF J.M. Poids et obésité. Paris : John libbey eurotext, 2001, p27-30.

LECERF J.M. Surpoids, obésité et prévention cardiovasculaire. Paris : John libbey eurotext, 2003, 79p.

LECHAT P. Cours de pharmacologie, Chapitre 9 - Pharmacologie cardio-vasculaire, 9.2 - Les diurétiques. [En ligne]. 2006, disponible sur le site de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.2.html> (Page consultée le 5/04/2011).

LE CRAZ S., BONTEMPS F. Régimes et pathologies. *Le Moniteur des pharmacies*, 2010, 2847 (2) : 2-16.

LEE Y.H., GIRAUD J., DAVIS R.J. *et al.* cJUN N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 278 : 2896-902.

LEFÈBVRE A.M., LAVILLE M., VEGA N. *et al.* Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes*, 1998, 47 : 98-103.

LEFÈBVRE A.M. The metabolic syndrome revisited. *International Congress Series*, 2003 1253 : 3-10.

LÉGIFRANCE. Décret n° 2011-375 du 5 avril 2011 relatif aux missions des pharmaciens d'officine correspondants.[En ligne]. 2011, disponible sur le site Légifrance.gouv.fr sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=?cidTexte=JORFTEXT000023823152&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id> (Page consultée le 15/04/2011).

LEGRY V. Recherche de déterminants génétiques des phénotypes associés au syndrome métabolique en population. Thèse de doctorat d'université en sciences de la vie et de la santé, Lille : Université du droit et de la santé Lille 2, 2009, 123p.

LEMIEUX S., DESPRÉS J.P. Metabolic complications of visceral obesity : contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment. *Diabetes and Metabolism*, 1994, 20 : 375-93.

LEMIEUX I., PASCOT A., COUILLARD C. *et al.* Hypertriglyceridemic waist : A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small dense LDL) in men. *Circulation*, 2000, 102 : 179-84.

LE ROITH D., ZICK Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*, 2001, 24 : 588-97.

LETONTURIER P. Dossier : Le syndrome métabolique. Quand l'insuline fait de la résistance. *La presse médicale*, 2004, 33 : 661-681.

LI A.C., BINDER C.J., GUTIERREZ A. *et al.* Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR α , β/δ , and γ . *Journal of Clinical Investigation*, 2004, 114 : 1564-76.

LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE. Obésité abdominale : un facteur de risque cardiovasculaire.

Brochure française, 2007, consultable sur le site de la Ligue Cardiologique Belge : http://www.liguecardiologique.be/fr/pdf/cardio_week_2007/cardio_week_2007_BrochureFR.pdf (Page consulté le 15/12/2010).

LILLY DIABÈTE. Resto pousse. Petit guide des glucides et des calories lors des repas rapides. Laboratoire Lilly, 2008, 15p.

LOFFREDA S., YANG S.Q., LIN H.Z. *et al.* Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB Journal*, 1998, 12 : 57-65.

LUC G. Mechanisms of action of hypolipidaemic drugs. *Thérapie*, 2000, 55 : 661-668.

LUDWIG D.S., MAJZOUB J.A., AI-ZAHRANI A. *et al.* High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics*, 1999, 103 : E26.

LUYCKX F.H., SCHEEN A.J. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 2004, 19 : 188-194.

MAACHI M., PIERONI L., BRUCKERT E. *et al.* Systemic low grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. *International Journal of Obesity*, 2004, 28 : 993-997.

MACDIARMID J.I., BLUNDELL J.E. Dietary under-reporting : what people say about recording their food intake. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1997, 51 : 199-200.

MAEGAWA H., SHIGETA Y., EGAWA K. *et al.* Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in nonobese subjects with NIDDM. *Diabetes*, 1991, 40 : 815-19.

MAGNAN C. Lipotoxicité et insulino-résistance. *Nutrition Clinique et Métabolique*, 2006, 20 : 108-13.

MAISONNEUVE B., AUCLAIR C., ALI M. *et al.* Prévalence des anomalies métaboliques chez l'enfant obèse. *Archives de Pédiatrie*, 2009, 16 : 991-998.

MALAISSÉ W.J., MALAISSÉ-LAGAE F., SENER A. *et al.* Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic β -cell. *Biochemical Journal*, 1985, 227 : 995-1002.

MANCIA G., DE BACKER G., DOMINICZAK A. *et al.* 2007 guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2007, 25 : 1105-87.

MARGETIC S., GAZZOLA C., PEGG G.G. *et al.* Leptin : a review of its peripheral actions and interactions. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 2002, 26 : 1407-1433.

MASON T.M., GOH T., TCHIPASHVILI V. *et al.* Prolonged elevation of plasma free fatty acids desensitizes the insulin secretory response to glucose in vivo in rats. *Diabetes*, 1999, 48 : 524-30.

MASSEBOEUF N. Alimentation du diabétique de type 2 ; ALFEDIAM (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) paramédical. [En ligne]. 2003, disponible sur le site de l'ALFEDIAM sur : http://www.alfediam.org/membres/recommandations/alimentation_dt2.pdf (Page consulté le 19/03/11).

MC GARRY J.D., FOSTER D.W. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annual Review of Biochemistry*, 1980, 49 : 395-420.

MC GARRY J.D., DOBBINS R.L. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia*, 1999, 42 : 128-38.

MC GARRY J.D. Banting lecture 2001 : dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, vol. 51, 1 : 7-18.

MCGILL J.B. Liraglutide: Effects beyond glycaemic control in diabetes treatment. *International Journal of Clinical Practice*, 2010, 64 : 28-34.

MC NEILL A.M., ROSAMOND W.D., GIRMAN C.J. *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.

MEGNIEN J.L., DENARIE N., COCAUL M. *et al.* Predictive value of waist-to-hip ratio on cardiovascular risk events. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 1999, 23 : 90-7.

MEIGS J.B., RUTTER M.K., SULLIVAN L.M. *et al.* Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2007, 30 : 1219-1225.

MELA D., RITSON C., KUZNESOF S. Aetiology of obesity X : Food choice, food policy and eating patterns. In : *Obesity. The report of the British Nutrition Foundation Task Force.* British nutrition Foundation, Éd. Blackwell Science, 1999, 101-115.

MESSING B., BILLAUX M.S. Biodisponibilité des glucides des aliments. Paris : Arnette Blackwell Publish, 1996, 21-44.

MINOKOSHI Y., KIM Y.B., PERONI O.D. *et al.* Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002, 415: 339-43.

MLINAR B., MARC J., JANEZ A. *et al.* Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*, 2007, 375 : 20-35.

MOLLER D.E., BERGER J.P. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *International Journal of Obesity*, 2003, 3 : S17-S21.

MONNIER L., EL BOUSTANI S., CRASTES DE PAULET A. *et al.* Aspects du métabolisme des acides gras polyinsaturés chez des sujets témoins et diabétiques. *Rev Fr Corps Gras*, 1989, 36, 3-10.

MONTAGUE C.T., PRINS J.B., SANDERS L. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes*, 1998, 47 : 1384-1391.

N

NCEP : National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. The Journal of the American Medical Association, 2001, 285 : 24986-2497.

NIEVES D.J., CNOP M., RETZLAFF B. *et al.* The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. Diabetes, 2003, 52 : 172-179.

NISSEN S.E., WOLSKI K. *et al.* Rosiglitazone revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Archives of Internal Medicine, 2010, 170 : 1191-1201.

NONOGAKI K., FULLER G.M., FUENTES N.L. *et al.* Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. Endocrinology, 1995, 136 : 2143-2149.

O

OUCHI N., KIHARA S., ARITA Y. *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectine. Circulation, 1999, 100 : 2473-2476.

OUCHI N., KIHARA S., ARITA Y. *et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signalling through a camp-dependent pathway, Circulation, 2000, 102 : 1296-1301.

OUCHI N., KIHARA S., ARITA Y. *et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation, 2001, 103 : 1057-1063.

OWEN O.E., REICHARD G.A., PATEL M.S. *et al.* Energy metabolism in feasting and fasting. Plenum Press, 1979 : 169-88.

P

PANNIER B., THOMAS F., ESCHWÈGE E., *et al.* Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the SYMFONIE study. Diabetes and Metabolism, 2006, 32 : 467-474.

PARTHASARATHY S., KHOO J.C., MILLER E. *et al.* Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification : implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87 (10) : 3894-8.

PATEL L., BUCKELS A.C., KINGHORN I.J. *et al.* Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 300 : 472-476.

PATEL A., MACMAHON S., CHALMERS J., *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370 : 829-40.

PECH : Programme éducatif canadien sur l'hypertension. Recommandations pour le diagnostic, la prise en charge et le traitement de l'hypertension 2010. [En ligne]. Disponible sur le site Hypertension Canada : <http://hypertension.ca/chep/fr/recommandations-2010/> (Page consultée le 21/01/2011).

PETERSEN K.F., SHULMAN G.I. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, 2002, 90 : G11-8.

PETERSEN K.F., SHULMAN G.I. Etiology of Insulin Resistance. *American Journal of Medicine*, 2006, 119 : 10S-16S.

PICHOT P., BOYER P., PULL C.B. *et al.* Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive. Le questionnaire QD2, forme abrégée QD2A. *Revue de psychologie appliquée*, 1984, 34 : 323-40.

PICK A., CLARK J., KUBSTRUP C. *et al.* Role of apoptosis in failure of b-cell mass compensation for insulin resistance and b-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes*, 1998, 47 : 358-64.

PITTAS A.G., JOSEPH N.A., GREENBERG A.S. Adipocytokines and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89 : 447-452.

PNNS : Programme National Nutrition Santé. Les guides nutrition : la santé vient en bougeant. [En ligne]. 2004, disponible sur le site du PNNS sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/715.pdf> (Page consultée le 28/03/11).

PNNS : Programme National Nutrition Santé. Les guides nutrition. [En ligne]. 2011a, disponible sur le site du PNNS sur : <http://www.mangerbouger.fr/espace-info/outils-d-information/les-guides-nutrition.html> (Page consultée le 29/03/2011).

PNNS : Programme National Nutrition Santé. Les affiches & mémos. [En ligne]. 2011b, disponible sur le site du PNNS sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/968.pdf> (Page consultée le 29/03/2011).

POIRIER P., DESPRÉS J.P. Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 2003, 23 : 161-9.

POROKHOV B., TRICOTEL A. Afssaps : Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique BYETTA® - Eli Lilly Nederland BV, 2008. [En ligne]. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d56c3546492a27350b51b5f2fb0ea189.pdf (page consultée le 11/01/2011).

PORTER D.W., KERR B.D., FLATT P.R. *et al.* Four weeks administration of Liraglutide improves memory and learning as well as glycaemic control in mice with high fat dietary-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010, 12 : 891-899.

POULIOT M.C., DESPRÉS J.P., NADEAU A. *et al.* Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*, 1992, 41 : 826-834.

PRENTKI M., JOLY E., EL-ASSAAD W. *et al.* Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity : role in b-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes*, 2002, suppl. 3, 51: S405-13.

PRESCRIRE RÉDACTION. Orlistat-Xenical® : Tout au plus une petite aide aux mesures diététiques. *La Revue Prescrire*, 2001, 21 : 740-743.

PRESCRIRE RÉDACTION. Obésité : le régime hypocalorique et l'activité physique restent le meilleur choix. *La Revue Prescrire*, 2006, 26 : 446.

PRESCRIRE RÉDACTION. Diabétologie-Endocrinologie. Stratégies. *La Revue Prescrire*, 2011, 327 : 36.

Q

R

RAJALA M.W., SCHERER P.E. Minireview : The adipocyte - at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*, 2003, 144 : 3765-3773.

RANDLE P.J., GARLAND P.B., HALES C.N. *et al.* The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963, 1 : 785-9.

RANDLE P.J., KERBEY A.L., ESPINAL J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation : role of lipid fuels and hormones. *Diabetes / Metabolism Reviews*, 1988, 4 : 623-8.

RANTALA A.O., KAUMA H., LILJA M. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *Journal of Internal Medicine*, 1999, 245 : 163-74.

RAVASCO P., MONTEIRO-GRILLO I., MARQUES V.P. *et al.* Nutritional risks and colorectal cancer in a Portuguese population. *Nutrición Hospitalaria*, 2005, 20 (3) :165-72.

REAVEN G.M. Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture, 1988. *Diabetes*, 1988, 37 : 1595-1607.

REAVEN G.M. The individual components of the metabolic syndrome : is there a Raison d'Être? *Journal of the American College of Nutrition*, 2007, 26 : 191-195.

REAVEN G.M. The metabolic syndrome : requiescat in pace. *Clinical Chemistry*, 2005a, 51 : 931-938.

REAVEN G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Medica*, 2005b, 47 : 201-210.

RIDKER P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003, 107 : 363-369.

RODEN M., PRICE T.B., PERSEGHIN G. *et al.* Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *The journal of clinical investigation*, 1996, 97 : 2859-2865.

ROSEN B.S., COOK K.S., YAGLOM J. *et al.* Adipsin and complement factor D activity : an immune-related defect in obesity. *Science*, 1989, 244 : 1483-1487.

ROSENBAUM M., LEIBEL R.L. The physiology of body weight regulation : relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics*, 1998, 101 : 525-38.

ROSENSTOCK J., ZINMAN B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2007, 14 : 98-107.

ROSMOND R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30 : 1-10.

ROSS R, DAGNONE D, JONES PJ *et al.* Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 2000, 133 : 92-103.

ROSS R., ARU J., FREEMAN J. *et al.* Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 2002, 282 : E657-E663.

RUAN H., LODISH H.F. Insulin resistance in adipose tissue : direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 2003, 14 : 447-455.

RUDERMAN N., CHISHOLM D., PI-SUNYER X. *et al.* The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, 1998, 47 : 699-713.

S

SAINT-ONGE M.P., JANSSEN I., HEYMSFIELD S.B. Metabolic syndrome in normal-weight Americans : new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*, 2004, 24 : 2222-8.

SAINT-PIERRE J., LEMIEUX I., VOHL M.C. *et al.* Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 2002, Issue 1, 90 : 15-18.

SALTIEL A.R., KAHN C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001, 414 : 799-806.

SANCHEZ-CARRACEDO D., SALDANA C., DOMENECH J.M. Obesity, diet and restrained eating in a Mediterranean population. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 1996, 20 : 943-50.

SATTAR N., GAW A., SCHERBAKOVA O. *et al.* Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003, 108 : 414-419.

SATTAR N., MCCONNACHIE A., SHAPER A.G. *et al.* Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*, 2008, 371 : 1927-1935.

SEPPALA-LINDROOS A., VEHKAVAARA S., HAKKINEN A.M. *et al.* Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87 : 3023-3028.

SHARMA A.M., CATERSON I.D., COUTINHO W. *et al.* Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management - An analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, 11 : 239-250.

SHI X., DING M., DONG Z. *et al.* Antioxidant properties of aspirin : characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-kappaB activation, and TNF-alpha production. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1999, 199 : 93-102.

SIMMONS R. K., ALBERTI K. G., GALE E. *et al.* The metabolic syndrome : useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*, 2010, 53 : 600-605.

SJOHOLM A., NYSTROM T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*, 2005, 365 : 610-2.

STEINBERG H.O., BRECHTEL G., JOHNSON A. *et al.* Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *Journal of Clinical Investigation*, 1994, 94 : 1172-1179.

STEPPAN C.M., BAILEY S.T., BHAT S. *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409 : 307-312.

STEPPAN C.M., LAZAR M.A. The current biology of resistin. *Journal of Internal Medicine*, 2004, 255 : 439-447.

STERN M.P., WILLIAMS K., GONZALEZ-VILLALPANDO C. *et al.* Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 2004, 27 : 2676-2681.

T

TAKATA Y., OSAWA H., KURATA M. *et al.* Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension*, 2008, 51 : 534-539.

TANTI J.F., GRILLO S., GREMEAUX T. *et al.* Potential role of protein kinase B in glucose transporter 4 translocation in adipocytes. *Endocrinology*, 1997, 138 : 2005-10.

TAPPY L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2004, 7 : 623-8.

THE METABOLIC SYNDROME INSTITUTE. A brief history of definition of the Metabolic Syndrome. [En ligne]. In : The Metabolic Syndrome Institute. Site disponible sur : <http://www.metabolic-syndrome-institute.org/news/2005/2005-05-19-document-view2.php> (Page consultée le 24/02/2010)

TIJBURG L.B., SAMBORSKI R.W., VANCE D.E. Evidence that remodeling of the fatty acids of phosphatidylcholine is regulated in isolated rat hepatocytes and involves both the sn-1 and sn-2 positions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1991, 1085 : 184-90.

TOELLER M. Diet and diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1993, 9 (2) : 93-108.

TOME D. Besoins en protéines et en acides aminés et qualité des protéines alimentaires. *Cholé-doc*, 2009, 111.

TONTONOZ P., NAGY L., ALVAREZ J.G. *et al.* PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998, 93 : 241-252.

TOOKE J.E., HANNEMANN M.M. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 2000, 247 : 425-431.

TORUN B., DAVIES P.S., LIVINGSTONE M.B. *et al.* Energy requirements and dietary energy recommendations for children and adolescents 1 to 18 years old. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1996, Vol. 50, 1 : S37-S81 .

TOUYZ R.M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension : what is the clinical significance? *Hypertension*, 2004, 44 : 248-252.

TRAYHURN P., WOOD I.S. Signalling role of adipose tissue : adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*, 2005, 33 : 1078-1081.

TRIPATHY D., MOHANTY P., DHINDSA S. *et al.* Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*, 2003, 52 : 2882-2887.

TSAI C. Metabolic syndrome in non-obese Taiwanese : new definition of metabolically obese, normal-weight individual. *Chinese Medical Journal*, 2009, 122 : 2534-2539.

TURNBULL F. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*, 2003, 362 : 1527-35.

U

UKPDS : UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes : UKPDS 33. *Lancet*, 1998a, 352 : 837-53.

UKPDS : UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998b, 352 : 854-65.

UNGER R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM : genetic and clinical implications. *Diabetes*, 1995, 44 : 863-70.

UNGER R.H. How obesity causes diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 1997, 8 : 276-82.

UNGER R.H. The physiology of cellular liporegulation. *Annual Review of Physiology*, 2003, 65 : 333-47.

UNGER R.H., SCHERER P.E. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome : a roadmap to lipotoxicity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2010a, 21 : 345-352.

UNGER J. Incretins : Clinical perspectives, relevance, and applications for the primary care physician in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clinic Proceedings*, 2010b, 85 : S38-S49.

UYSAL K.T., WIESBROCK S.M., MARINO M.W. *et al.* Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 1997, 389 : 610-614.

V

VAGUE J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *La presse médicale*, 1947, 30 : 339-340.

VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesities : a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1956, 4 : 20-34.

VAN DIELEN F.M., BUURMAN W.A., HADFOUNE M. *et al.* Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89 : 4062-4068.

VERGES B. Hyperlipidémie des diabétiques. EMC - Endocrinologie, 2004, 1 : 106-116.

VIDAL H., AUBOEUF D., DE VOS P. *et al.* The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *The journal of clinical investigation*, 1996, 98 : 251-255.

VIDAL 2010 : le dictionnaire. 86ème édition. Paris, édition du Vidal, 2010.

VIRALLY M., BLICKLÉ J.F., GIRARD J. *et al.* Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes and Metabolism*, 2007, 33 : 231-44.

W

WAGNER A., HAAS B., BONGARD V. *et al.* 285 : Prevalence and trends of the metabolic syndrome in French adults : the MONA LISA Study. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2010, 2 : 92-93.

WALRAND S., FISCH F., BOURRE J.M. Tous les acides gras saturés ont-ils le même effet métabolique ? *Nutrition clinique et métabolisme*, 2010, 24 : 63-75.

WANNAMETHEE S.G., SHAPER A.G., LENNON L. *et al.* Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 2005, 165 : 2644-2650.

WANG Q., SOMWAR R., BILAN P.J. *et al.* Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts. *Molecular and Cellular Biology*, 1999, 19 : 4008-18.

WASSINK A. M.J., VAN DER GRAAF Y., SOEDAMAH-MUTHU S.S. Metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes in patients with manifest vascular disease. *Diabetes and vascular disease research*, 2008, 5 : 114-22.

WEITZ-SCHMIDT G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2002, 23 : 482-486.

WHITE M.F. IRS proteins and the common path to diabetes. *American Journal of Physiology, Endocrinology And Metabolism*, 2002, 283 : E413-22.

WHO. Obesity : preventing and managing the global Epidemie. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva 3-5 June 1997. World Health Organization, Geneva, 1998.

WHO/FAO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Technical Report Series 935, 2007.

WORLD HEALTH ORGANISATION, FOOD ADMINISTRATION ORGANISATION. Carbohydrates in human nutrition : report of Joint FAO/WHO Expert Consultation, 1997, 14-18. FAO Food and nutrition paper, 1998, 66.

X

Y

YAMAUCHI T., KAMON J., MINOKOSHI Y. *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilisation and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 2002, 8 : 1288-95.

YKI-JÄRVINEN H. Thiazolidinediones. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351 : 1106-18.

YUAN M., KONSTANTOPOULOS N., LEE J. *et al.* Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk-beta. *Science*, 2001, 293 : 1673-1677.

YUDKIN J.S., KUMARI M., HUMPHRIES S.E. *et al.* Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease : is interleukin- 6 the link? *Atherosclerosis*, 2000, 148 : 209-214.

Z

ZANDER M., MADSBAD S., MADSEN J.L. *et al.* Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 2002, 359 : 824-30.

ZHANG Y., PROENCA R., MAFFEI M. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372 : 425-432.

ZIEGLER O., DEBRY G. Traitement des obésités primitives. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Endocrinologie et Nutrition*, 1997, 4, 10 506 H10, 10p.

ZIEGLER O., QUILLIOT D., GUERCI B. Physiopathologie de l'obésité : facteurs nutritionnels et régulation de la balance énergétique. *Annales d'endocrinologie*, 2000a, Supp. 6, 61 : 12-23.

ZIEGLER O. Le comportement alimentaire et ses désordres : pour la pratique. *La Revue du Praticien*, 2000b, 50 : 521-5.

ZIMMET P., ALBERTI K.G., KAUFMAN F. *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. An IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 2007, 8 : 299-306.

ANNEXES :

Annexe 1 : Fiche d'aide à la dispensation d'ALLI® ;

Annexe 2 : Recueil de recettes minceur pour les patients : les différentes méthodes de cuisson des aliments et les sauces ;

Annexe 3 : Guide pratique de la teneur en glucides et en calories des aliments lors des repas rapides ;

Annexe 4 : Dépliant « Syndrome de la bedaine » : brochure explicative destinée aux patients atteints d'un syndrome métabolique (Anglais/Français).

Annexe 1 : Fiche d'aide à la dispensation d'ALLI® [Chaboissier 2009].

alli

Fiche d'aide à la dispensation d'alli® 60 mg gélules (orlistat)

Avant toute délivrance de ce médicament il est impératif de s'entretenir avec votre patient :

- mettez vous dans des conditions préservant au maximum la confidentialité
- si le patient est connu, consultez son historique thérapeutique
- si vous lui délivrez et qu'il possède un dossier pharmaceutique, n'oubliez pas d'y inscrire alli®

alli® est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 28 kg/m²) chez l'adulte.

Voici quelques questions à poser au patient et informations à lui donner avant de délivrer alli® :

➡ **Quel âge avez-vous ?** : ➔ SI < 18 ans, ne délivrez pas alli®

➡ **Quel est votre poids ? Quelle est votre taille ?**

Calculez son IMC avec un disque ou avec la formule : poids (kg)/ taille² (m)



➡ **Avez-vous discuté de votre surpoids avec votre médecin traitant ?**

Si ce n'est pas le cas, rappelez au patient que le surpoids augmente le risque de problèmes de santé graves, comme le diabète ou des maladies cardio-vasculaires. Orientez-le vers un médecin pour effectuer un bilan de santé et bénéficier si nécessaire d'une prise en charge globale.

Soyez particulièrement vigilant en présence de facteurs de risque, dont IMC > 30, âge > 50 ans, tabagisme ou antécédents familiaux de maladies comme le diabète ou l'hypertension.

➡ **Avez-vous déjà utilisé des médicaments pour perdre du poids ? Si oui, le(s)quel(s) ?**

Rappelez au patient de ne jamais acheter de médicament sur Internet.

Précisez que alli® a le même principe actif que xénical® : l'orlistat.

Si le patient signale une réaction allergique à l'orlistat ou à l'un de ses composants: ne délivrez pas alli®

➡ **Expliquez le mode d'action d'alli et les risques associés :**

« Il sera nécessaire de modifier vos habitudes alimentaires et de pratiquer une activité physique; alli® ne diminue pas votre appétit : il agit au niveau de votre intestin en empêchant l'absorption d'environ un quart des graisses contenues dans vos repas, qui seront éliminées dans les selles »

➔ Risque d'effets indésirables digestifs comme des flatulences avec ou sans taches huileuses, des envies soudaines ou plus fréquentes d'aller à la selle, des selles molles. Ces effets sont plus marqués en début de traitement et plus importants si l'alimentation est trop riche en graisse.

➔ Risque d'interaction avec certains médicaments.

➡ **Solvez-vous actuellement un autre traitement ?**

En cas de traitement concomitant :

▶ par la ciclosporine	➔ ne délivrez pas alli® : contre-indication
▶ par un anticoagulant oral	
▶ par amiodarone	➔ ne délivrez pas alli® : avis médical nécessaire AVANT de prendre alli
▶ par levothyroxine	
▶ avec tout médicament antiepileptique	
▶ avec tout médicament contre le diabète (notamment acarbose : administration simultanée non recommandée)	

■ traitement anti-hypertenseur ou hypocholestérolémiant :

➔ incitez le patient à signaler à son médecin qu'il prend alli® : la perte de poids peut améliorer l'état de santé, nécessitant alors d'adapter le traitement

➔ **Souffrez-vous d'une des pathologies suivantes ?**

▶ syndrome de malabsorption chronique ▶ pathologie digestive appelée cholestase	➔ ne délivrez pas alli® : contre-indication
▶ maladie rénale	➔ ne délivrez pas alli® : avis médical nécessaire AVANT de prendre alli

➔ **Pour les femmes :**

Rappelez la contre-indication pendant la grossesse et l'allaitement

Vérifiez si la patiente est sous pilule contraceptive ➔ Informez qu'une diarrhée sévère peut entraîner une inefficacité transitoire par réduction de l'absorption d'hormones.

Vérifiez la conduite à tenir dans le RCP ou la notice qui peut être différente selon le type de pilule. Incitez à consulter le médecin traitant ou le gynécologue en cas de doute.

Selon les cas, il faudra renouveler la prise de la pilule, voire, associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides, etc.), notamment si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours.

➔ **Sensibilisez à la nécessité de suivre un régime, donnez des conseils hygiéno-diététiques :**

- alli® n'est pas une « pilule miracle » mais une aide ponctuelle à la perte de poids, dont la durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois.
- Un résultat durable est conditionné à la modification des habitudes alimentaires et à la pratique d'une activité physique régulière et adaptée.
- Il faut se fixer un objectif personnel et réaliste, visant une perte de poids progressive (aux alentours de 500 g par semaine).
- Il est conseillé de débiter le régime avant de commencer le traitement
- Le régime doit être équilibré, il faut limiter l'apport calorique par jour et l'apport lipidique par repas, en fonction de son niveau d'activité physique.

Si le patient est prêt à débiter un traitement avec alli® :

Expliquez la posologie :

- « Prenez une gélule d'alli® au moment des repas. Cela signifie habituellement une gélule au petit déjeuner, une au déjeuner et une autre au dîner.
- Si votre repas ne contient pas de graisses, ne prenez pas la gélule.
- Ne prenez pas plus de 3 gélules par jour. »

Conseillez de prendre un supplément en vitamines A, D, E, K le soir au coucher, à distance de la prise d'alli®.

Remettez la documentation disponible et recommandez la lecture de la notice.

Lors des renouvellements, vérifiez :

- l'observance au traitement
- la survenue d'effets indésirables (à signaler le cas échéant au CRPV de rattachement géographique)
- la perte de poids en fonction de la durée du traitement :
 - ▶ **si pas de perte de poids après 12 semaines d'alli®** : renvoyez vers le médecin qui prendra la décision de poursuivre ou non le traitement.
 - ▶ **après 6 mois de traitement** : arrêt d'alli® et poursuite des règles hygiéno-diététiques.

A chaque délivrance, inscrivez alli® dans l'historique du patient ou son dossier pharmaceutique.

Pour toute information complémentaire, consultez le RCP d'alli®

LES METHODES DE CUISSON

Les différentes méthodes de cuisson permettent de :

- varier l'alimentation en lui donnant diverses saveurs,
- limiter les matières grasses,

en tenant compte de l'équilibre alimentaire sur la journée.

I - CUISSON A L' EAU

Les légumes cuits à l'eau n'ont besoin que d'une noisette de beurre pour être assaisonnés

II - CUISSON A LA VAPEUR

C'est la meilleure façon de cuire les légumes frais : elle préserve le goût et la valeur nutritive surtout en auto-cuiseur.

Une sauce fraîcheur peut les accompagner : fromage blanc aux fines herbes, beurre, citron, coulis de tomates au thym et au romarin...

III - CUISSON AU COURT-BOUILLON

Utiliser des court-bouillons pour :

- ➔ préparés avec tomates - carottes - celeri - navet - oignons
- ou ➔ instantanés pour les viandes - poissons - légumes.

Exemples : pot au feu, blanquettes, poule, poisson.

IV - CUISSON AU BAIN-MARIE

L' aliment est placé dans un récipient qui baigne lui-même dans un récipient plus grand rempli d'eau.

L' aliment cuit ainsi doucement sans attacher et sans avoir à rajouter de matières grasses.

Exemples : cuisson des oeufs brouillés dans un plat pyrex au bain-marie.

V - CUISSON AU FOUR

Le poulet : il n'est pas nécessaire de mettre un corps gras pour qu'il devienne doré et croustillant.

Les volailles peuvent être farcies avec un mélange de fromage blanc maigre, ail, oignons, fines herbes ou persil.

La viande rouge peut être mise telle quelle avec des aromates.

La viande blanche, pour éviter de se dessécher, peut être entourée de légumes riches en eau (oignons, tomates, courgettes) ou recouverte d'un papier aluminium après avoir été éventuellement badigeonnée de moutarde.

VI - CUISSON AU GRILL

Inutile de badigeonner d'huile le beefsteak ou la brochette (de viande ou de légumes). Sauter les aliments de diverses épices.

Exemple : Brochettes de viande ou poisson en intercalant des légumes, des feuilles de menthe et de laurier.

VII - CUISSON SUR UN LIT DE GROS SEL

Mettre du gros sel sur un 1/2 cm d'épaisseur au fond du plat, le saupoudrer d'herbes de provence (une couche fine), mettre à chauffer au four.

Y poser la viande et la laisser rotir en la retournant sur toutes ces faces.

S'il s'agit d'une viande blanche ou de poisson, il est préférable de recouvrir le morceaux d'herbes puis de gros sel (éviter de le tourner).

Temps de cuisson : peu différent de celui d'un roti ordinaire.

VIII - CUISSON EN PAPILOTTES

Pour les poissons envelopper hermétiquement dans un papier les viandes aluminium avec aromates, épices, rondelles les légumes de tomates, oignons, citrons.

Exemple : beefsteak haché sera grillé rapidement pour éviter d'avoir une viande blanche moins appétissante. Puis sera mis en papillote avec aromates, gruyère râpé et rondelles de tomates.

Pour les fruits : le fruit est épluché, arrosé de citron, additionné d'édulcorant et de cannelle et mis en papillottes.

Cuisson : ≅ 15 min, Servir tiède

IX - CUISSON A LA POELE ANTI- ADHESIVE

Les légumes comme les viandes sont placés dans la poêle chaude, sans adionction de corps gras. Le revêtement anti-adhésif de la poêle permet la cuisson sans attacher.

X - CUISSON A L' ETOUFFEE OU BRAISEE

Les légumes, en particulier les plus aqueux (laitue, endives) et les viandes telle que le porc, le poisson, cuisent dans un récipient clos (cocotte en fonte ou autocuiseur) et dans l'eau de constitution.

(Les morceaux de viande seront dorés au grill à sec avant de les mettre

Les aromates et les épices les parfument agréablement. On peut parfumé éventuellement avec un verre de vin blanc ou rouge (l' alcool s'évapore à l'ébullition).

LES SAUCES

Varié l'alimentation, la présentation des plats, en tenant compte de l'équilibre alimentaire sur un repas et dans la journée

I - NAPPAGES

1°) COULIS DE TOMATES : pour 4 personnes

Ingrédients : - 1 kg de tomates
- 3 oignons
- 3 gousses d'ail, thym, laurier, persil
- sel, poivre ± basilic

Recette :

Laver les tomates, les couper en deux et les presser pour rejeter les graines. Les mettre dans une casserole. Ajouter l'ail, l'oignon coupé en morceaux, les herbes.

Cuire à feu vif et sans couvercle jusqu'à ce que l'eau des tomates soit complètement évaporée. Passer le tout au presse-purée. Saler, poivrer.

2°) BECHAMEL ALLEGEE AU CURRY ET A LA MUSCADE

Ingrédients : - 8g de maizena
(par personne) - 1 noisette de beurre allégé
- 1 un verre de lait 1/2 écrémé
- sel, poivre, épices

Recette :

Mélanger à froid une cuil. à café de maizena dans un verre de lait 1/2 écrémé. Porter à ébullition. Ajouter le beurre allégé, les épices, saler et poivrer.

3°) GELEES :

Réalisées avec la poudre instantannée ou des feuilles de gélatine que l'on peut aromatiser ou colorer à son goût, avec du porto ou du madère.

4°) SAUCE POIVRADE

Ingrédients : - 1 oignon finement haché - 2 échalotes émincées
1 verre de bouillon - 1/2 verre de vinaigre
1 carotte émincée - thym, laurier, persil, ciboulette
sel, poivre en grains - 10g de farine

Recette : Mélanger le tout. Laisser réduire à feu doux 1/4 d'heure. Passer au moulin.

II - ASSAISONNEMENTS :

1°) VINAIGRETTE ALLEGEE :

a/ Recette de base :

- 1 c. à s. de vinaigre d'alcool de vin
- 1 c. à s. d'eau
- 1 c. à s. d'huile
- sel, poivre, moutarde, fines herbes

b/ Variantes :

↳ Sauce Gribiche : Ajouter un oeuf dur et 2 ou 3 cornichons hachés, du persil, de l'estragon, des câpres.

Accompagne le poisson froid, les coquillages, langue de boeuf, salade de concombre, tomates.

↳ Vinaigrette au citron :

- Pour 4 personnes :
- 3 c. à s. de jus de citron
 - 1 c. à s. de jus d'orange
 - 1 c. à s. d'huile
 - moutarde, sel, poivre.

↳ Sauce ravigotte :

Vinaigrette additionnée de câpres et d'oignons hachés. Accompagne les viandes froides ou grillées, salade, poissons.

↳ Sauce à la crème :

Vinaigrette à base de vinaigre d'alcool, de cidre ou de jus de citron. L'huile est remplacée par de la crème fraîche à 15% MG.

↳ Sauce au yaourt ou au fromage blanc 20% (3 personnes)

Mettre du sel et du poivre dans un bol. Délayer avec 1 c. à c. de vinaigre ou de citron. Remuer un yaourt et l'ajouter peu à peu au mélange précédent, sans cesser de remuer vigoureusement, de manière à obtenir une émulsion aussi complète que possible.

Facultatif : ajouter de la moutarde ou du concentré de tomate, du curry, des fines herbes (10g d'estragon, 20g de persil, 20g de cerfeuil, 10g de ciboulette), de l'ail, des cornichons, 30g de roquefort + 1/4 c. à c. de paprika.

↳ Sauce Katy :

Ingrédients : - 1 pointe de couteau de crème de tapioca ou maïzena
- 100ml d'eau - 1 c. de vinaigre ou jus de citron
- 1 c. à c. de moutarde - un oeuf dur

Recette : faire cuire l'eau + maïzena. Laisser refroidir. Incorporer le jaune d'oeuf bien malaxé avec le citron et la moutarde.

Facultatif : ajouter du persil haché, ou de l'estragon ou de la ciboulette.

↳ Sauce péruvienne (pour 4 personnes) :

Ingrédients : - 100g de fromage blanc maigre - 1 oeuf dur
- 15g de lait écrémé en poudre - 1 c. à s. de paprika
- 1 citron - sel

Recette : piler ensemble fromage blanc et oeuf dur. Ajouter paprika et sel. Incorporer peu à peu le lait reconstitué dans une tasse d'eau, puis le jus de citron, jusqu'à consistance très onctueuse.

↳ Sauce volga : mixer tous les ingrédients.

Ingrédients : - un blanc d'oeuf cuit
- jus de citron
- sel, poivre
- 1/2 gousse d'ail, persil

2°) MAYONNAISE ALLEGEE

a/ Avec un yaourt

Un jaune d'oeuf parfumé à la moutarde, délayé au yaourt nature ou au fromage blanc à 0%, préalablement battu.

b/ Avec concentré de tomate Recette : voir recette "mayonnaise avec un yaourt".

Ingrédients : - 100g de fromage blanc à 0%
- 1 c. à café de moutarde
- 1 jaune d'oeuf dur
- sel, poivre
- 1/2 c. à café de concentré de tomate

c/ Les variantes :

↳ **Aioli** : Piler 5 à 6 gousses d'ail dans un mortier. Ajouter les jaunes d'oeufs durs. Ne pas utiliser de moutarde.

↳ **Mousseline** : Ajouter un blanc d'oeuf battu en neige à la préparation terminée.

↳ **Tartare** : ajouter à la mayonnaise des fines herbes et un petit oignon haché

↳ **Rémoulade** : doubler les quantités de moutarde du début de la préparation, ajouter 2 à 3 cornichons hachés.

III - LES SAUCES

1°) SAUCES LIEES ALLEGES :

Ingrédients pour une personne :

- 8 gr de maïzena ou fécule de pommes de terre,
- 100 ml de lait demi écrémé ou eau, ou bouillon allégé.

Recette :

Délayer la maïzena à froid puis chauffer comme pour une bouillie. Ajouter un minimum de corps gras en fin d'opération.

2°) LES VARIANTES

- 1 - Sauce blanche : le liquide est de l'eau ou du bouillon de volaille dégraissé
- 2 - Sauce mornay : le liquide est du lait écrémé ou demi-écrémé, avec du fromage rapé allégé (15 gr par personnes).
- 3 - Sauce aurore : sauce blanche + concentré de tomates (1 c à c)
- 4 - Sauce soubise : sauce blanche + purée d'oignons
- 5 - Sauce printanière : avec fines herbes finement hachées.
- 6 - Sauce suprême : avec champignons étuvés dans une poêle sans matière grasse.
- 7 - Sauce aux agrumes :
 - au citron : ajouter hors du feu ½ jus de citron et le zeste d'un citron non traité
 - à l'orange : ajouter ¼ jus d'orange
 - au pamplemousse : ajouter ¼ jus de pamplemousse.

3°) LES SAUCES DU COMMERCE :

VINAIGRETTES : POUR ASSAISONNEMENT DES CRUDITES

- Vinaigrette de dijon nature AMORA :

Allégée à 30% de matière grasse. 286 kcal pour 100g.
Protides 0,3%, lipides 30%, glucides 4,1%

- Vinaigrette allégée en MG nature CARREFOUR

Valeur énergétique pour 100g : 249kcal.
Protéines : 0,2%, lipides 26,4%, glucides 2,60%

- Vinaigrette de Dijon allégée à l'échalote AMORA

Valeur calorique pour 100g : 287kcal
Protides : 0,2%, lipides 30%, glucides 4,3%

- Vinaigrette allégée en MG fines herbes CARREFOUR

Valeur énergétique pour 100g : 245kcal
Protides : 0,40%, lipides : 26,6%, glucides : 1,0%

- Vinaigrette allégée en MG moutarde à l'ancienne CARREFOUR

Valeur énergétique pour 100g : 254kcal
Protides : 0,5%, lipides : 26,6%, glucides : 3,20%

MAYONNAISE : POUR VIANDE FROIDE, POISSON FROID, OEUFS DURS

- Mayonnaise allégée souple de Dijon légère AMORA

Valeur énergétique pour 100g : 414kcal
Protides : 1,1%, lipides : 39,1%, glucides : 14,3%
Valeur énergétique pour 1 mayonnaise classique 100 g : 739 Kcal

BECHAMEL : POUR LEGUMES, VIANDES BLANCHES, POISSONS ET PATES

50% de matière grasse en moins, 40% de calories en moins.

- Les surfines de Liebig, sauce allégée

Valeur énergétique pour 100g : 87kcal
Protides : 2,9%, lipides : 5,0%, glucides : 7,6%

AUTRES SAUCES :

- Les surfines Forestière. Sauce Légère : pour viandes blanches, riz, pâtes

Valeur énergétique : 76kcal
Protides : 1,7%, lipides : 5,5%, glucides : 5,0%

- Les surfines Liebig Hollandaise. Sauce légère : pour légumes et poissons

Valeur énergétique : 185kcal
Protides : 1,6%, lipides : 17%, glucides : 6%

- Les surfines Liebig Beurre Blanc sauce allégée pour poissons, coquillages, quenelles.

Valeur énergétique : 182kcal
Protides : 0,8%, lipides : 18%, glucides : 4,2%

Annexe 3 : Guide pratique de la teneur en glucides et en calories des aliments lors des repas rapides [Lilly diabète 2008].

Lilly propose et développe des traitements innovants pour la prise en charge du diabète et de ses complications.

mon.diabète.net

Petit guide des glucides et des calories lors de repas rapides

V. MATHIEU - M. V. - SINS08-059 - Juin 2008 © Lilly - Tous droits de reproduction réservés.



Sommaire

La recherche d'une glycémie proche de la normale ainsi que la stabilisation à un poids d'équilibre (propre à chaque individu) sont les objectifs principaux de la diététique du patient diabétique.

C'est pourquoi il est important de savoir évaluer les quantités de glucides et de calories contenues dans un plat.

Cela permet de respecter un équilibre diététique précis et défini avec votre diététicien(ne) en contrebalançant si nécessaire le menu d'un repas dans les autres repas de la journée.

Boulangerie	4
Au café	5
Dans la rue	8
Fastfood	10
Les boissons	12
Plats du jour	14

Ce guide alimentaire vous aidera avec astuce et bon sens à gérer efficacement vos apports glucidiques et caloriques en prenant en compte les repas rapides pris « sur le pouce ».

Cette brochure a été réalisée en collaboration avec Mme Annie SAUD, diététicienne à l'Hôpital Cochin, Paris 14^{ème}.

Nous remercions également l'équipe du service diététique du Groupe Sud CHU Bordeaux 33.



Les aliments et les boissons répertoriés dans cette brochure se rapportent aux quantités (poids ou portion) les plus fréquemment rencontrées.

12

A la boulangerie

Les Salés

	Glucides (en g)	Kcal
baguette (250 g)	135	600
baguette viennoise (250 g)	130	650
biscuits secs (100 g)	60 à 80	400 à 500
tarte aux légumes (146 g)	30	350
pizza (130-140 g)	30	470
quiche	25	350
2 gougères	20	280

Les Sucrés

	Glucides (en g)	Kcal
chausson aux pommes	60	350
croissant aux amandes	50	450
millefeuille	40	400
pain aux raisins	40	270
tartellette	40	250 à 300
pain au chocolat	30	280
éclair	30	230
palmier	30	200
pain au lait	25	180
meringue (25 g)	25	120
croissant	20	200
brioche	20	200
barre de chocolat (20 g)	10	100 à 110

4



Au café

Les Sandwichs

	Glucides (en g)	Kcal
sandwich (80 à 100 g de pain)		
• charcuterie	40 à 50	400 à 500
• gruyère	40 à 50	400 à 500
• camembert	40 à 50	350 à 400
• jambon	40 à 50	300 à 350
avec beurre (10 g)	supplément de	80
sandwich thon/crudités/ œuf dur/mayonnaise	40 à 50	500
sandwich crudités/mayonnaise	40 à 50	350
hot dog	40	350

Les Salades

	Glucides (en g)	Kcal
salade verte assaisonnée	2	100

5

Au café

Les Salés

	Glucides (en g)	Kcal
grillade-frites (150 g)	60	800
saucisses-frites (150 g)	60	800
2 œufs-frites (150 g)	60	750
poulet-frites (150 g)	60	700
assiette de frites (150 g)	60	500
croque saucisse	30	450
croque madame	30	400
croque monsieur	30	350
2 tranches de pain de mie (50 à 60 g) jambon/gruyère	30	350
portion de pizza (130 à 150 g)	30	300
quiche (150 g)	25	350
friand viande ou fromage	25	350
assiette de charcuterie	0	500 à 600

Les Œufs

	Glucides (en g)	Kcal
omelette aux oignons	4	250
omelette au gruyère	0	380
omelette au jambon	0	350
omelette nature	0	250
2 œufs au plat	0	250

6



Au café

Les Fromages et Desserts

	Glucides (en g)	Kcal
1 part de gâteau	40	350
mousse au chocolat	40	300
salade de fruits	30	120
crème caramel	25	200
2 petites boules		
• glace	20	150
• sorbet	20	80
1 part de fromage de 60 g	0	200

Café

	Glucides (en g)	Kcal
1 paquet de sucre "café" 3 x 3,5 g	10	40
1 sachet de sucre 10 g	10	40
morceau de sucre (n°4=5 g)	5	20
café ou thé (sans sucre)	0	0

7

Dans la rue

Les Salés

	Glucides (en g)	Kcal
pop corn sucré (100 g)	76	390
biscuits secs (100 g)	60 à 80	500
frites (150 g) = 1 grande frite	60	500
pain bagnat	40	300
10 marrons	40	200
pop corn salé soufflé à l'huile (100 g)	47	480
galette jambon fromage	20	300
chips (30 g)	15	170

Les Sucrés

	Glucides (en g)	Kcal
yaourt à boire ou aux fruits (750 g)	110	600
magnum® (120 ml)	30	300
barre chocolatée	30	250
glace en cornet (2 boules 120 ml)	30	230
esquimaux (120 ml)	30	230
gaufre au chocolat	30	200

8



Dans la rue

	Glucides (en g)	Kcal
sorbet en cornet (2 boules 120 ml)	30	120
gaufre chantilly	25	200
gaufre au sucre	25	140
crêpe au chocolat	20	200
crêpe à la banane	20	180
gaufre nature	20	120
fruit	20	80
crêpe au sucre	15	130
barre de céréales	15	100
cornet 1 boule de glace	15	120
cornet 1 boule de sorbet	15	80
sucette	15	60
crêpe nature	10	100
carambar®	7	30
cacahuètes (50 g = 2 petites poignées)	5	300

9

Fastfood

Les Fastfoods

	Glucides (en g)	Kcal
frites grandes (140 /150 g)	60	500
frites moyennes (110 g)	45	370
frites petites (70 g)	30	230
big mac®	40	500
cheese burger	30	300
hamburger	30	250
croissant au jambon	25	300
20 beignets de poulet	45	790
9 beignets de poulet	20	330
6 beignets de poulet	15	220
cookies (60 g)	40	300
muffins (80 g)	35	250
brownie (60 g)	25	250
brioche	20	200
milk shake (30 cl)	50	300
sundae® (15 cl)	40	250
coca cola® (33 cl)	35	140

10



Fastfood

Pizzerias

	Glucides (en g)	Kcal
pizza aux fromages	80	1100
pizza "4 saisons"	80	800
pizza reine	80	800
pizza napolitaine	80	800
pizza neptune	80	800
pizza aux champignons	80	800

11

Les boissons

Les Laitages

	Glucides (en g)	Kcal
lait chocolaté (brique de 20 cl)	20	170
lait entier (brique de 20 cl)	10	130
lait 1/2 écrémé (20 cl)	10	100
lait écrémé (20 cl)	10	70

Les Boissons Froides

coca cola* (33 cl)	35	140
fanta* (33 cl)	35	140
minute-maid* (33 cl)	35	140
schweppes* (33 cl)	35	140
sprite* (33 cl)	35	140
nestea* (33 cl)	25	100
jus de fruit (1 briquette 20 cl)	20 à 25	80 à 100
jus de fruit (100 %) (1 briquette 20 cl)	20 à 25	80 à 100
bière sans alcool (33cl)	20	80
limonade (1 verre 20 cl)	20	80
2 oranges pressées	20	80
schweppes* (1 verre 20 cl)	20	80
jus de tomates (20 cl/1 verre)	6	35
orangina "light"* (33 cl)	5	20

12



Les boissons

	Glucides (en g)	Kcal
coca-cola "light"* (33 cl)	0	0
eaux minérales	0	0
schweppes "light"* (33 cl)	0	0

Les Alcools

bière (33 cl)	15	150
cidre doux (15 cl)	10	55
vin blanc (1 ballon 12,5 cl à 10°)	7	100
vin rouge (1 ballon 12,5 cl à 12°)	0	110
wisky (4 cl = 1 baby ou apéritif sec)	0	100
cidre brut (15 cl)	5	50

Les Boissons Chaudes

café ou thé (sans sucre)	0	0
--------------------------	---	---

13

Plat du jour

	Glucides (en g)	Kcal
plat du jour + féculents cuits (200 g)	40	400 à 450
moules frites (150 g)	60	650
choucroute + pommes de terre (450 à 500 g)	50	600
couscous légumes-merguez (400 g)	50	600
cassoulet (portion de 350 g)	40	900
petit salé-lentilles	40	600
hachis parmentier (300 g)	40	500
gratin dauphinois (300 g)	40	500
lasagnes (300 g)	40	500
chili con carne (250 g)	40	450 à 500
blanquette de veau-riz	40	450
rognons-coquillettes	40	400
tripes-pommes de terre	40	300 à 350
poulet-jardinière de légumes	15	300 à 350
3 à 4 nems	20 à 30	160 à 210

14



Annexe 4 : Dépliant « Syndrome de la bedaine » : brochure explicative destinée aux patients atteints d'un syndrome métabolique (Français/Anglais).

Risques



Etes-vous concerné?

Signes d'alerte

Tour de taille > 80 cm ♀
> 94 cm ♂
Pression artérielle > 13/8

Si vous présentez ces signes, consultez votre médecin pour réaliser un bilan sanguin complet.

Vos interlocuteurs

- **Le médecin généraliste** : il vous suit depuis longtemps, connaît bien vos antécédents et vous donnera des conseils adaptés ;
 - **Le diététicien** : il vous donnera des outils pour parfaire votre alimentation et pourra vous proposer un programme nutritionnel complet.
 - **L'endocrinologue** : il est spécialisé dans le suivi des maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète.
 - **Le pharmacien** : il est toujours à votre écoute et vous conseillera tout au long de votre parcours.
- www.obesite.com
<http://www.mangerbouger.fr/pnns>
www.affsa.fr
www.syndrome.delabedaine.org



Le syndrome de la bedaine

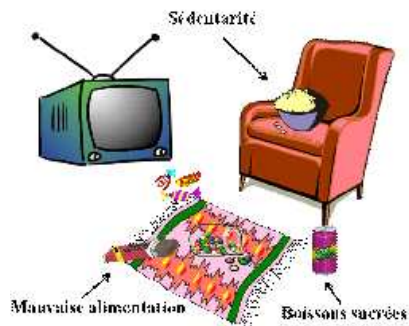


Êtes-vous concerné ?

Le syndrome de la bedaine, c'est quoi ?

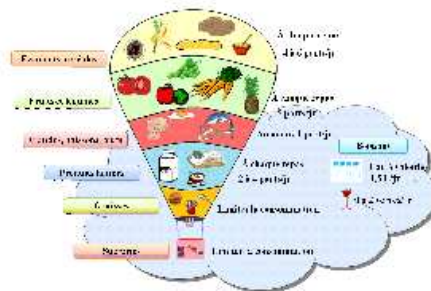
- Il est aussi appelé syndrome métabolique.
- C'est un ensemble d'anomalies :
 - Tour de taille élevé ;
 - Excès de sucre dans le sang ;
 - Excès de triglycérides sanguins ;
 - Pression artérielle importante
 - Pas assez de bon cholestérol

Comment se développe-t-il?



Recommandations nutritionnelles

La montgolfière de l'équilibre alimentaire



Mangez léger !



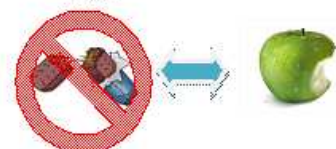
Le secret, c'est l'alimentation équilibrée !

Changez vos habitudes

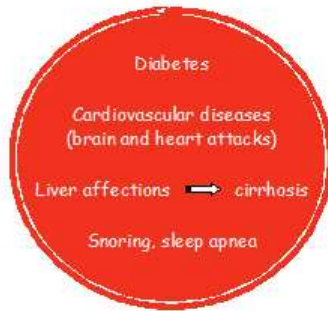
- N'abusez pas de l'alcool
- Pratiquez un exercice physique régulier :
 - 30 min de marche rapide
 - Prenez les escaliers plutôt que l'ascenseur
 - Garez votre voiture au fond du parking
 - Promenez votre chien tous les soirs
 - ...

Bougez dès que vous pouvez !

- Inutile de suivre un régime restrictif
- Ayez les bons réflexes :
 - Accordez-vous du temps pour manger
 - Evitez le grignotage entre les repas



Risks



Are you concerned?

Warning signs

Waist size > 88 cm ♀
> 102 cm ♂
Blood pressure > 13/8

If you have these two symptoms require your GP for a biological check-up.

Useful addresses

- **Your GP:** he has followed you and your family for a long time and will give you specific advice.
- **The nutritionist:** develops a personalized nutritional program.
- **The dietician:** he is trained in nutrition education, support and guidance in the implementation of dietary advice.
- **The endocrinologist:** he supports the specific metabolic disorders (diabetes,...).
- www.obesite.com
- <http://www.mangerbouger.fr/pnns>
- www.affsa.fr
- www.syndromedelabedaine.org



Belly syndrome

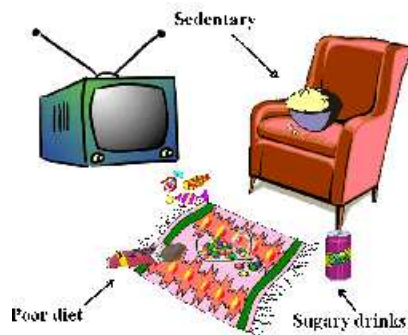


Are you concerned ?

What is the belly syndrome?

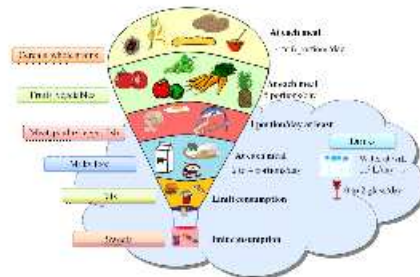
- Also named metabolic syndrome.
- It is a set of disorders :
 - High waist size
 - Excess of sugar in the blood
 - Excess of triglycerides in the blood
 - High blood pressure
 - Low level of good cholesterol

How can it occur?



Nutritional advice

The balloon of a balanced diet



Eat lightly, this is the key !



The secret : a balanced diet!

Change your lifestyle

- No alcohol abuse
- Regular exercising :
 - thirty minutes of brisk walking
 - climbing stairs instead of using elevators
 - park at the far end of the car park
 - taking the dog out every day
 - ...

Move at every occasion!

- Do not follow a restrictive diet
- Have the right reflexes :
 - take time to eat together
 - do not snack between meals

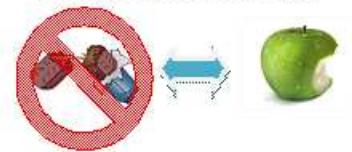


Table des matières

Remerciements	2
Corps enseignant de la faculté de pharmacie de Limoges.....	4
Sommaire	6
Table des illustrations	10
Abréviations	16
Introduction	21
I. Définition, concept et critères diagnostiques du syndrome métabolique	22
I-1. Définition.....	22
I-2. Développement du concept de syndrome métabolique	22
I-3. Critères de diagnostic	24
I-3-1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)	25
I-3-2. Définition de l'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (1999)....	26
I-3-3. Définition du NCEP-ATP III (2001).....	27
I-3-4. Définition de l'A.A.C.E. (2003).....	28
I-3-5. Définition de l'American Heart Association (A.H.A.) (2005).....	30
I-3-6. Définition de l'International Diabetes Federation (I.D.F.) (2005).....	31
I-3-7. Proposition originale du groupe de la «Québec Cardiovascular Study».....	32
I-3-8. Harmonisation de la définition du syndrome métabolique	32
I-4. Conclusion	35
II. Épidémiologie du syndrome métabolique	36
II-1. Prévalence	36
II-1-1. Prévalence en fonction de la définition.....	36
II-1-2. Prévalence en fonction de la population étudiée.....	38

II-1-2-1. En fonction du sexe des individus	38
II-1-2-2. En fonction de l'âge des individus	39
II-1-2-2-1. Adultes	39
II-1-2-2-2. Enfants et adolescents	40
II-1-2-3. En fonction d'autres paramètres	41
II-1-3. Situation de la France par rapport aux autres pays du monde	42
II-1-4. Conclusion	43
II-2. Risques de complications associées au syndrome métabolique.....	44
II-2-1. Complications cardiovasculaires	44
II-2-2. Diabète de type 2	45
II-2-3. Autres risques associés.....	46
III. Physiopathologie du syndrome métabolique et de ses complications.....	48
III-1. Différents facteurs étiopathogéniques du syndrome métabolique	48
III-1-1. Terrain de prédisposition	49
III-1-2. Influence environnementale	49
III-2. Obésité abdominale.....	50
III-2-1. Rappels de physiologie : le tissu adipeux	50
III-2-1-1. Nature du tissu adipeux	51
III-2-1-1-1. Le tissu adipeux blanc.....	51
III-2-1-1-2. Le tissu adipeux brun	51
III-2-1-2. Les fonctions du tissu adipeux	52
III-2-1-2-1. Un réservoir d'énergie	52
III-2-1-2-2. Le tissu adipeux, un organe sécrétoire	54
III-2-1-2-2-1. Les sécrétions du tissu adipeux	54
III-2-1-2-2-2. Les principales molécules.....	57

III-2-2. Développement de l'obésité	60
III-2-2-1. La balance énergétique	61
III-2-2-1-1. Principe et régulation	61
III-2-2-1-2. Les dérèglements en cause dans l'obésité.....	63
III-2-2-2. Facteurs favorisant la prise de poids	65
III-2-2-2-1. Les facteurs nutritionnels	65
III-2-2-2-2. Les conduites alimentaires particulières	66
III-2-2-2-3. Autres facteurs	68
III-2-2-3. Conclusion.....	68
III-2-3. Conséquences de la localisation abdominale des graisses.....	69
III-2-3-1. Flux d'acides gras libres circulants	69
III-2-3-2. Source de dépôts de triglycérides ectopiques.....	71
III-2-3-3. Libération d'hormones et de substances pro-inflammatoires	72
III-2-4. Conclusion	72
III-3. Homéostasie glucidique et insulino-résistance	73
III-3-1. Définition et évaluation	73
III-3-2. Rappels de physiologie	75
III-3-3. Mécanismes de l'insulino-résistance	77
III-3-3-1. Insulino-résistance et obésité viscérale.....	77
III-3-3-1-1. Acides gras libres et utilisation musculaire du glucose	77
III-3-3-1-2. Acides gras libres et métabolisme hépatique	79
III-3-3-1-3. Acides gras libres et fonction pancréatique	79
III-3-3-1-4. Lipotoxicité et évolution vers le diabète de type 2	80
III-3-3-1-5. Rôles des sécrétions du tissu adipeux	82
III-3-3-2. Responsabilité du cortisol intracellulaire	86

III-3-4. Déterminants génétiques de l'insulinorésistance.....	87
III-3-5. Conclusion	87
III-4. La dyslipidémie du syndrome métabolique	89
III-4-1. Rappels généraux sur le métabolisme des lipoprotéines	89
III-4-1-1. Les chylomicrons	90
III-4-1-2. Lipoprotéines de très faible densité et de densité intermédiaire	90
III-4-1-3. Lipoprotéines de faible densité.....	90
III-4-1-4. Lipoprotéines de haute densité	90
III-4-2. Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines.....	91
III-4-3. Les anomalies lipidiques retrouvées dans le syndrome métabolique	92
III-4-3-1. Lipoprotéines riches en triglycérides	94
III-4-3-2. LDL	95
III-4-3-3. HDL.....	96
III-4-3-4. Protéines de transfert.....	97
III-4-4. Principaux facteurs physiopathologiques de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2.....	97
III-4-4-1. Dyslipidémie et tissu adipeux viscéral	97
III-4-4-2. Dyslipidémie et insulinorésistance	98
III-4-5. Conclusion	99
III-5. L'hypertension artérielle dans le syndrome métabolique	99
III-6. Inflammation et syndrome métabolique	101
III-7. Acides gras saturés et syndrome métabolique	104
III-7-1. Effets des acides gras saturés sur la composition corporelle.....	104
III-7-2. Effets de la source des acides gras alimentaires sur le syndrome métabolique.....	104
III-8. Individus de poids normal, métaboliquement obèses	105
III-9. Les complications du syndrome métabolique.....	107

III-9-1. Les maladies cardiovasculaires.....	107
III-9-2. Le diabète de type 2.....	108
III-10. Conclusion	109
IV. Prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique	112
IV-1. Principes de la prise en charge.....	112
IV-1-1. Dépistage des sujets à risque	112
IV-1-2. Prise en charge thérapeutique	113
IV-2. Traitements médicamenteux des anomalies constituant le syndrome	113
IV-2-1. L'obésité.....	113
IV-2-1-1. Historique des traitements de l'obésité	113
IV-2-1-2. Thérapeutiques actuelles	115
IV-2-2. Le diabète de type 2.....	117
IV-2-2-1. Rappel : Définition du diabète	117
IV-2-2-2. Stratégie thérapeutique.....	117
IV-2-2-3. Classification des antidiabétiques	119
IV-2-2-4. Caractéristiques des principales classes thérapeutiques.....	119
IV-2-2-4-1. La metformine.....	120
IV-2-2-4-2. Les sulfamides hypoglycémiantes	121
IV-2-2-4-3. Les glinides	121
IV-2-2-4-4. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases	121
IV-2-2-4-5. Les thiazolidinediones ou glitazones	122
IV-2-2-4-6. L'insuline	122
IV-2-2-4-7. Les nouveaux médicaments du diabète de type 2.....	123
IV-2-2-5. Conclusion	125
IV-2-3. Prise en charge de l'hypertension.....	126

IV-2-3-1. Stratégie thérapeutique.....	126
IV-2-3-2. Les thérapeutiques médicamenteuses antihypertensives	127
IV-2-3-2-1. Classification des antihypertenseurs.....	128
IV-2-3-2-2. Choix du traitement approprié	128
IV-2-3-3. Caractéristiques des principales classes thérapeutiques d'antihypertenseurs	133
IV-2-3-3-1. Les diurétiques.....	133
IV-2-3-3-2. Les bêtabloquants	137
IV-2-3-3-2-1. Caractéristiques et principes actifs	137
IV-2-3-3-2-2. Mécanismes d'action.....	139
IV-2-3-3-2-3. Effets indésirables	140
IV-2-3-3-2-4. Précautions d'emploi et contre-indications	141
IV-2-3-3-3. Les inhibiteurs calciques.....	141
IV-2-3-3-3-1. Caractéristiques et mécanisme d'action	141
IV-2-3-3-3-2. Classification des inhibiteurs calciques.....	143
IV-2-3-3-3-3. Effets indésirables	143
IV-2-3-3-4. Les IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	145
IV-2-3-3-4-1. Caractéristiques et mécanisme d'action	145
IV-2-3-3-4-2. Principes actifs et spécialités	146
IV-2-3-3-4-3. Effets indésirables	146
IV-2-3-3-4-4. Contre-indications	147
IV-2-3-3-4-5. Interactions médicamenteuses avec les IEC.....	147
IV-2-3-3-5. ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	147
IV-2-3-3-5-1. Caractéristiques et mécanisme d'action	147
IV-2-3-3-5-2. Principes actifs et spécialités	148
IV-2-3-3-5-3. Effets indésirables	149

IV-2-3-3-5-4. Contre-indications et interactions médicamenteuses	149
IV-2-3-3-6. Antihypertenseurs d'action centrale	149
IV-2-3-3-6-1. Caractéristiques et mécanisme d'action	149
IV-2-3-3-6-2. Principes actifs et spécialités	150
IV-2-3-3-6-3. Effets indésirables	150
IV-2-3-3-6-4. Contre-indications et interactions médicamenteuses	150
IV-2-3-3-7. Vasodilatateurs directs	151
IV-2-3-3-7-1. Mécanisme d'action et principes actifs	151
IV-2-3-3-7-2. Effets indésirables et contre-indications.....	151
IV-2-3-3-8. Inhibiteur de la rénine : l'aliskiren.....	151
IV-2-3-4. Conclusion	152
IV-2-4. La dyslipidémie du syndrome métabolique.....	152
IV-2-4-1. Stratégie diagnostique	153
IV-2-4-2. Classification des hypolipémiants.....	153
IV-2-4-3. Caractéristiques des différentes classes d'hypolipémiants	154
IV-2-4-3-1. Les statines.....	154
IV-2-4-3-1-1. Recommandations	154
IV-2-4-3-1-2. Spécificités des statines	155
IV-2-4-3-2. Les fibrates.....	155
IV-2-4-3-3. Les résines	156
IV-2-4-3-4. Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	157
IV-2-4-3-5. Acide nicotinique.....	158
IV-2-4-3-6. Acides gras polyinsaturés	158
IV-3. Conclusion	160
V. Prise en charge non médicamenteuse du syndrome métabolique	161

V-1. Les règles hygiéno-diététiques dans la prévention du risque cardiovasculaire.....	161
V-1-1. Les règles élémentaires d'une bonne hygiène alimentaire	162
V-1-1-1. Les nutriments dans l'alimentation	162
V-1-1-1-1. Les macronutriments.....	163
V-1-1-1-1-1. Les glucides	163
V-1-1-1-1-1-1. Classification des glucides	163
V-1-1-1-1-1-2. L'index glycémique.....	164
V-1-1-1-1-1-3. Les sources de glucides	166
V-1-1-1-1-2. Les protéines	167
V-1-1-1-1-3. Les lipides	168
V-1-1-1-2. Les micronutriments	169
V-1-1-1-2-1. Les vitamines	169
V-1-1-1-2-2. Les sels minéraux et les oligoéléments.....	171
V-1-1-2. Prise en charge du patient à risque	172
V-1-1-2-1. Préambule.....	172
V-1-1-2-2. L'enquête alimentaire	173
V-1-1-2-3. L'alimentation équilibrée	174
V-1-1-2-3-1. Composition quantitative : l'apport calorique journalier.....	174
V-1-1-2-3-2. Composition qualitative : l'équilibre alimentaire	175
V-1-1-2-3-2-1. Les lipides.....	177
V-1-1-2-3-2-1-1. Le point de vue du thérapeute	177
V-1-1-2-3-2-1-2. L'éducation thérapeutique du patient.....	180
V-1-1-2-3-2-2. Les glucides	183
V-1-1-2-3-2-2-1. Le point de vue du thérapeute	183
V-1-1-2-3-2-2-1-1. Les glucides simples	183

V-1-1-2-3-2-2-1-2. Les glucides complexes	184
V-1-1-2-3-2-2-1-3. Les fibres alimentaires	185
V-1-1-2-3-2-2-2. L'éducation thérapeutique du patient.....	186
V-1-1-2-3-2-2-2-1. Les glucides simples	187
V-1-1-2-3-2-2-2-2. Les glucides complexes	188
V-1-1-2-3-2-3. Les protéines.....	191
V-1-1-2-3-2-4. Les fibres alimentaires.....	192
V-1-1-2-3-2-5. L'alcool	193
V-1-1-2-3-3. La préparation des aliments	195
V-1-1-2-3-4. La structure d'un repas	198
V-1-1-2-3-5. Les rythmes alimentaires	198
V-1-1-2-3-5-1. Le petit déjeuner	199
V-1-1-2-3-5-2. La collation du matin.....	200
V-1-1-2-3-5-3. Le déjeuner	200
V-1-1-2-3-5-3-1. Le sandwich	201
V-1-1-2-3-5-3-2. La restauration.....	202
V-1-1-2-3-5-4. La collation de l'après-midi.....	202
V-1-1-2-3-5-5. Le dîner.....	203
V-1-1-2-3-6. Spécificités des régimes alimentaires en fonction des pathologies	203
V-1-1-2-3-6-1. Spécificités du régime alimentaire à suivre dans le diabète de type 2	203
V-1-1-2-3-6-2. Spécificités du régime alimentaire à suivre dans l'hypertension artérielle ...	204
V-1-1-2-3-6-3. Spécificités du régime alimentaire dans les dyslipidémies	205
V-1-2. Importance de l'activité physique.....	206
V-1-2-1. Le point de vue du thérapeute	206
V-1-2-2. L'éducation thérapeutique du patient	207

V-1-3. Conclusion	209
V-2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge non médicamenteuse du patient à risque cardiovasculaire	210
V-2-1. La loi HPST, en quoi peut-elle modifier l'exercice officinal ?	210
V-2-2. Prise en charge du syndrome métabolique à l'officine.....	212
V-2-2-1. Le dépistage des patients à risque cardiovasculaire	212
V-2-2-2. Les différentes fonctions du pharmacien dans le suivi du patient.....	212
V-2-2-2-1. Le rôle d'écoute	214
V-2-2-2-2. Le rôle d'information	214
V-2-2-2-2-1. Les brochures éducatives	214
V-2-2-2-2-2. Les vitrines.....	216
V-2-2-2-3. Le rôle de prévention	217
V-2-2-2-3-1. Lors de la délivrance.....	217
V-2-2-2-3-2. Les journées de prévention	218
V-2-2-2-3-3. Le rôle d'orientation et d'accompagnement dans la prise en charge médicale	219
V-2-3. Exemple d'un entretien pharmaceutique dans le cadre du syndrome métabolique....	220
V-2-3-1. La rencontre avec le patient.....	220
V-2-3-2. Préparation de l'entretien	221
V-2-3-3. Les entretiens pharmaceutiques.....	222
V-2-3-3-1. Le premier entretien	223
V-2-3-3-1-1. La fiche-patient	223
V-2-3-3-1-2. La situation pathologique du patient.....	224
V-2-3-3-1-2-1. Le traitement antidépresseur	225
V-2-3-3-1-2-2. Le traitement hypolipémiant	225
V-2-3-3-1-2-3. La contraception	226
V-2-3-3-1-3. Clôture de l'entretien	229

V-2-3-3-2. Le second entretien pharmaceutique	230
V-2-3-3-2-1. L'analyse du relevé alimentaire	230
V-2-3-3-2-2. Les conseils personnalisés	232
V-2-3-3-3. La clôture de l'entretien	233
V-2-3-4. Troisième entretien pharmaceutique	233
V-2-3-4-1. Le rappel des notions vues précédemment.....	234
V-2-3-4-2. L'analyse du relevé alimentaire	234
V-2-3-4-3. Le conseil personnalisé	236
V-2-3-4-4. Clôture de l'entretien.....	239
V-2-3-5. Les prochains entretiens pharmaceutiques	239
V-2-4. La place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients	239
Conclusion.....	241
Références.....	242
Annexes.....	274
Table des matières.....	290
Serment de Galien.....	301

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.