



HAL
open science

La consommation du fructose vers le syndrome métabolique : bénéfique ou délétère ?

Amandine Gninou

► **To cite this version:**

Amandine Gninou. La consommation du fructose vers le syndrome métabolique : bénéfique ou délétère ?. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01531280

HAL Id: dumas-01531280

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01531280>

Submitted on 1 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

**PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE
MARSEILLE**

LE 23 Mai 2017
PAR

Amandine GNINOU

Né(e) le 08 Juillet 1992 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

**LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

**La Consommation du Fructose vers le Syndrome
Métabolique : Bénéfique ou Délétaire ?**

JURY :

Président :

Madame Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI

Directeur de Thèse :

Madame Edwige TELLIER

Membres du jury :

Monsieur Adrien COHEN

Monsieur Emmanuel ZAZOUN

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE = FRUCTOSE.....	2
I. Les Glucides.....	2
1. Définition d'un glucide.....	2
2. Classification d'un glucide : Définition chimique.....	2
2.1. « Sucres ».....	2
2.2. Oligosaccharides.....	3
2.3. Polysaccharides.....	3
3. Classification des glucides : Définition physiologique.....	4
4. Propriétés organoleptiques.....	4
5. Index glycémique.....	4
6. Charge glycémique.....	5
7. Index insulinémique.....	9
II. Le Devenir Métabolique des glucides alimentaires.....	10
1. Digestion des glucides.....	10
1.1. Dans la bouche.....	10
1.2. Dans l'intestin grêle.....	10
1.3. Transporteurs membranaires des glucides et leur absorption....	11
2. Voie de la glycolyse ou d'Emden-Meyerhof-Parnaf.....	12
2.1. Bilan énergétique de la glycolyse.....	13
2.2. Régulation de la glycolyse.....	14
3. Métabolisme du pyruvate.....	15
3.1. En Anaérobie.....	15
3.2. En Aérobie.....	16
3.2.1. Entrée du pyruvate dans la mitochondrie.....	16
3.2.2. Conversion du pyruvate en Acétyl coenzyme A.....	16
3.2.3. Cycle de Krebs ou de l'acide citrique.....	18
III. Fructose.....	19
1. Formule chimique.....	19
2. Source de fructose.....	19
2.1. Source naturelle.....	20
2.2. Place du fructose dans l'industrie du sucre.....	22

2.3. Consommation de sucres et de fructose.....	24
3. Devenir métabolique du fructose.....	26
3.1. Phosphorylation du fructose.....	26
3.2. Formation de triose-phosphates.....	27
3.3. Voie du glucose et formation des réserves glucidiques.....	27
3.3.1. Synthèse du glucose à partir du glycérol-3-P.....	27
3.3.2. Néoglucogénèse.....	27
3.4. Voie des Triglycérides.....	28
3.4.1. Formation du glycérol-3-phosphate.....	28
3.4.2. Formation de Triglycérides.....	28
3.5. Voie des Acides Gras.....	30
3.5.1. Beta oxydation des Acides Gras.....	30
3.5.2. Biosynthèse des Acides Gras.....	31
3.6. Digestion et transport des lipides.....	32
3.6.1. Dégradation des lipides.....	32
3.6.2. Les lipoprotéines : Transporteurs des lipides extracellulaires.....	32
3.6.3. Du foie aux tissus extrahépatiques : Métabolisme des VLDL et LDL.....	33
3.6.4. Transport inverse du cholestérol par les HDL.....	34
CONCLUSION.....	35

DEUXIEME PARTIE = SYNDROME METABOLIQUE

I. Définition.....	36
1. Contexte Historique.....	37
2. Définitions.....	37
2.1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	39
2.2. Définition de la National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel (NCEP ATP III).....	39
2.3. Définition globale établie par la Fédération Internationale du Diabète (FID) : Pourquoi un consensus global est nécessaire ?.....	39
2.3.1. Un consensus global.....	40
2.3.2. Définition de la FID.....	41
3. Divergences entre les définitions du Syndrome Métabolique.....	42

II.	Physiopathologie du Syndrome Métabolique.....	43
	1. Théorie Métabolique.....	44
	2. Théorie Endocrine et Inflammatoire.....	45
	3. Facteurs de Risque cardiovasculaire.....	46
	4. Limite du consensus.....	47
III.	Epidémiologie.....	48
	1. Epidémiologie selon la FID.....	48
	2. Prévalence.....	49
	2.1. Etude DESIR (Donnée Epidémiologique sur le Syndrome d'Insulinorésistance).....	50
	2.2. Etude MONICA.....	51
	3. Etiologie.....	52
	3.1. Prédiposition génétique.....	52
	3.3.1. Théorie du « Thirfty genotype ».....	52
	3.3.2. Polymorphisme du gène PPAR γ	53
	3.2. Age et Changements hormonaux.....	53
	3.3. Déterminisme <i>in utero</i>	54
	3.4. Influence environnementale.....	54
	3.4.1. Alimentation.....	54
	3.4.2. Activité physique.....	54
	3.4.3. Autres facteurs extrinsèques.....	55
	3.5. Ethnicité.....	55
	3.6. Interaction gène-alimentation.....	55
IV.	Traitement et Recommandation Nutritionnelle.....	56
	1. Mesure hygiéno-diététique.....	56
	1.1. Activité Physique.....	57
	1.2. Alimentation : Recommandation de l'ANSES.....	57
	1.2.1. Recommandation d'apport en sucres.....	57
	1.2.2. Recommandation en Acides Gras.....	58
	1.2.3. Recommandation en fibres.....	59
	2. Approche pharmacologique.....	59
	2.1. Antidiabétiques oraux.....	59
	2.1.1. Metformine.....	59
	2.1.2. Glitazones.....	60

2.1.3. Autres antidiabétiques oraux.....	60
2.2. Médicaments contre la dyslipidémie.....	60
2.2.1. Fibrates.....	61
2.2.2. Statines.....	61
2.2.3. Autres molécules.....	61
2.3. Antihypertenseur.....	62
2.4. Médicaments agissant sur l'état pro-thrombotique et pro-inflammatoire.....	62
2.5. Médicaments de l'obésité.....	62
2.5.1. Orlistat (Xenical®).....	62
2.5.2. Autres médicaments.....	63
2.6. Médicaments en développement : Agoniste PPAR.....	63
CONCLUSION.....	66

TROISIEME PARTIE = LA CONSOMMATION DU FRUCTOSE : CONSEQUENCES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE.....67

I. Effets du fructose sur le poids corporel.....	67
1. Métabolisme de base et Thermogénèse.....	67
2. Etudes prospectives sur la consommation de boissons sucrées.....	70
II. Effets du fructose sur les lipides sanguins et la répartition graisseuse.....	71
1. Effet du fructose sur les lipides sanguins.....	71
2. Effet du fructose sur la répartition graisseuse.....	75
III. Effets du fructose sur les lipides intrahépatiques.....	76
IV. Effets du fructose sur l'uricémie.....	77
V. Effets du fructose sur la sensibilité à l'insuline.....	79
1. Mécanismes pouvant être impliqués dans la résistance tissulaire à l'insuline.....	79
2. Etudes de l'effet du fructose sur la sensibilité.....	80
2.1. Résistance hépatique à l'insuline.....	80
2.2. Résistance musculaire à l'insuline.....	81
VI. Effets du fructose sur la pression artérielle.....	82
CONCLUSION.....	82
CONCLUSION GENERALE.....	83
BIBLIOGRAPHIE.....	85

FIGURES

Figure 1 : Les Monosaccharides.....	2
Figure 2 : les principaux disaccharides.....	3
Figure 3 : Formule chimique de l'amidon.....	4
Figure 4 : Digestion des glucides.....	11
Figure 5 : Absorption du Glucose au niveau de l'entérocyte.....	12
Figure 6 : Schéma de la glycolyse.....	14
Figure 7 : Devenir du Pyruvate en Anaérobie.....	16
Figure 8 : Translocation du pyruvate à travers la membrane mitochondriale.....	16
Figure 9 : Formation de l'acétyl coA par la pyruvate déshydrogénase.....	17
Figure 10 : Cycle de Krebs ou de l'acide citrique.....	18
Figure 11 : Structure du Fructose.....	19
Figure 12 : Sources de Fructose en France.....	19
Figure 13 : Estimation de la consommation de fructose total, de fructose libre, de fructose contenu dans l'alimentation sous forme de sirops dérivés du maïs (high Fructose Corn Syrup, HFCS), en relation avec la prévalence de surpoids et de l'obésité aux Etats-Unis.....	23
Figure 14 : La consommation de sucre au Royaume-Uni de 1700 à 1978 et aux Etats Unis de 1975 à 2000 est comparée au taux d'obésité aux Etats Unis chez les femmes blanches non hispaniques âgées de 60-69ans.....	24
Figure 15 : Consommation de sucres raffinés aux Etats-Unis par habitant en livres par an (1 livre = 0,453kg).....	25
Figure 16 : Estimation de la consommation du fructose en France par le Fond Français Alimentation & Santé (FFAS).....	25
Figure 17 : Schéma récapitulatif du devenir métabolique du fructose.....	26
Figure 18 : Représentation schématique des différentes voies métaboliques hépatiques du fructose.....	28
Figure 19 : Passage de l'Acide Gras à travers la membrane mitochondriale.....	30
Figure 20 : Structure de l'Acide Gras Synthase.....	31
Figure 21 : Relation entre taille et densité des lipoprotéines.....	33
Figure 22 : Transport des lipides vers les tissus : métabolisme des VLDL.....	34
Figure 23 : Différence de métabolisme entre le glucose et le fructose et Source d'énergie disponible.....	35
Figure 24 : Tissu adipeux, organe métaboliquement actif avec une activité endocrine et pro-inflammatoire.....	45
Figure 25 : Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le syndrome métabolique.....	46
Figure 26 : Prévalence du syndrome métabolique dans les pays en voie de développement selon les études de la FID.....	50
Figure 27 : Agoniste PPAR $\alpha\gamma\delta$: Une triade complète pour traiter les français du syndrome métabolique.....	64
Figure 28 : Récapitulatif de la prise en charge du syndrome métabolique.....	65
Figure 29 : Composants du syndrome métabolique et Traitements médicamenteux.....	65
Figure 30 : Modification du 15-F2T isoprostane pendant une charge de fructose chez six patients diabétiques et six patients contrôles.....	74
Figure 31 : Conséquences de l'hyperuricémie dues à un excès de fructose.....	77
Figure 32 : Mécanismes liés à un excès d'apport en fructose pouvant être responsable d'une résistance à l'insuline.....	79

TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des glucides en fonction du devenir digestif.....	4
Tableau 2 : Pouvoir sucrant des principaux édulcorants glucidiques.....	4
Tableau 3 : Index glycémique des aliments à charge glycémique faible (<10).....	7
Tableau 4 : Index glycémique des aliments à charge glycémique moyenne (11-19).....	8
Tableau 5 : Index glycémique des aliments à charge glycémique élevée (>20).....	8
Tableau 6 : Index insulinémique, index glycémique et charge glycémique de quelques aliments.....	9
Tableau 7 : Transporteurs membranaires GLUT des glucides.....	11
Tableau 8 : Régulation de la glycolyse.....	15
Tableau 9 : Teneur en Fructose et Glucose de quelques aliments (contenu en g pour 100 g de produits).....	20-21
Tableau 10 : Définition du Syndrome Métabolique de l'OMS.....	38
Tableau 11 : Définition du Syndrome Métabolique du NCEP ATP III.....	39
Tableau 12 : Définition du Syndrome Métabolique de la FID.....	41
Tableau 13 : Valeurs spécifiques au pays/à l'origine ethnique par le tour de taille.....	42
Tableau 14 : Prévalence du Syndrome Métabolique en fonction de l'âge, de la région, de l'activité physique et du niveau social.....	51
Tableau 15 : Prévalence du Syndrome Métabolique et des Facteurs de Risque Cardiovasculaire en France chez les sujets âgés de 35 à 64 ans.....	51
Tableau 16 : Récapitulatif des références nutritionnelles en macronutriment chez l'adulte par l'ANSES.....	59
Tableau 17 : Effets du fructose et du glucose sur le Métabolisme de Base.....	68
Tableau 18 : Thermogenèse du fructose et du glucose après une prise alimentaire contrôlée...69	69
Tableau 19 : Etudes Prospectives ayant évalué l'effet des sucres sur le poids chez l'adulte.....	70
Tableau 20 : Effets des sucres sur les lipides.....	72-73
Tableau 21 : Effets du fructose sur les lipides intrahépatiques.....	76
Tableau 22 : Effets du fructose sur l'uricémie.....	78
Tableau 23 : Etudes cliniques des effets des sucres sur l'homéostasie glucidique et sur la sensibilité à l'insuline.....	80

ABBREVIATIONS

AACE = American Association of Clinical Endocrinologist
AG = Acide Gras
AGPI = Acide Gras PolyInsaturés
ANSES = Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
AP = Activité Physique
ATP = Adénosine 5 TriPhosphate
BMR = Métabolisme de Base
CG = Charge glycémique
PCR (CRP) = Protéine-C réactive
CV = CardioVasculaire
EGIR = European Group for the study of Insulin Resistance = Groupe Européen de travail sur la Résistance à l'Insuline
F6P = Fructose-6-Phosphate
F1,6P = Fructose-1,6-biPhosphate
F2,6P = Fructose-2,6-biPhosphate
FID (IFD) = Fédération Internationale du Diabète
FOS = FructoOligoSaccharide
HDL-c = High Density Lipoprotein cholestérol
HFCS = High Fructose Corn Syrup = Sirop de Maïs à Haute Teneur en Fructose
HOMA = Homeostasis Model Assesment
HTA = HyperTension Artérielle
G6P = Glucose-6-Phosphate
G3P = Glycéraldéhyde-3-Phosphate
GIH = Graisse IntraHépatique
IDL = Intermediate Density Lipoprotein
II = Index Insulinémique
IG = Index Glycémique
IL = InterLeukine
IMC = Indice de Masse Corporelle
LDL-c = Low Density Lipoprotein cholestérol
MCV = Maladie CardioVasculaire
NCEP-ATP III = National Cholesterol Education Programm-Adult Treatment Panel III
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1 = Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 1
PDHA = Phospho-Dihydroxy-Acétone = Dihydroxy-Acétone-3-Phosphate
PFK = PhosphoFructoKinase
SM = Syndrome Métabolique
TG = Triglycérides
TNF = Tumeur Necrosis Factor
VLDL = Very Low Density Lipoprotein

INTRODUCTION

Le fructose est un sucre simple encore appelé le « sucre des fruits ». Il est apporté en faible quantité par l'alimentation naturelle.

Longtemps, le fructose a été considéré comme le « sucre des diabétiques » car il augmente peu la sécrétion d'insuline, hormone régulant le taux de glucose sanguin.

Durant ces dernières années, la consommation du fructose a augmenté, plus particulièrement aux Etats Unis avec la fabrication industrielle de fructose à partir d'amidons de maïs. Dans la même période, on a constaté une élévation de l'incidence des maladies métaboliques : rapidement, il fut incriminé dans les troubles métaboliques tels que les dyslipidémies, l'insulinorésistance, l'hypertension artérielle, l'adiposité viscérale, le diabète de type II ou encore l'obésité.

La combinaison de ces anomalies métaboliques chez un individu donne naissance au concept de « Syndrome Métabolique ». Celui-ci serait associé à un risque cinq fois plus élevé de diabète de type II et deux fois plus élevé de troubles cardiovasculaires.

Le syndrome métabolique ne possède pas de traitement spécifique. Sa prise en charge est basée avant tout sur des règles hygiéno-diététiques mais cette prise en charge est également multifactorielle avec un traitement symptomatique par pathologie.

L'objectif de cette thèse est de démontrer la relation entre la consommation de fructose et l'incidence du syndrome métabolique.

Dans un premier temps, nous allons parler des glucides et plus particulièrement du métabolisme du fructose.

Dans un deuxième temps, nous allons décrire le syndrome métabolique avec sa physiopathologie et les traitements actuels.

Et enfin dans la dernière partie, nous allons voir si la consommation de fructose est un facteur déclenchant du syndrome métabolique ou participe à la physiopathologie du syndrome métabolique.

PARTIE I : LE FRUCTOSE

I. Les glucides

1. Définition d'un glucide

Un glucide est un polyalcool comportant une fonction aldéhyde ou une fonction cétone.

La quasi-totalité des glucides possèdent une même formule brute de base $(\text{CH}_2\text{O})_n$ avec $n \geq 3$. Ils se caractérisent par leur nombre de carbones d'où le nom de carbohydrate ou hydrate de carbone.

2. Classification des glucides : Définition chimique

Les glucides peuvent être classés en fonction de leur degré de polymérisation, c'est-à-dire en fonction du nombre d'unités monomères constitutives de la chaîne. Le degré de polymérisation est proportionnel à la masse molaire du polymère.

2.1. « Sucres »

Les « sucres », par leur appellation fréquente, comportent :

- Les oses simples ou monosaccharides non hydrolysables : Glucose, Galactose, Fructose (figure 1)

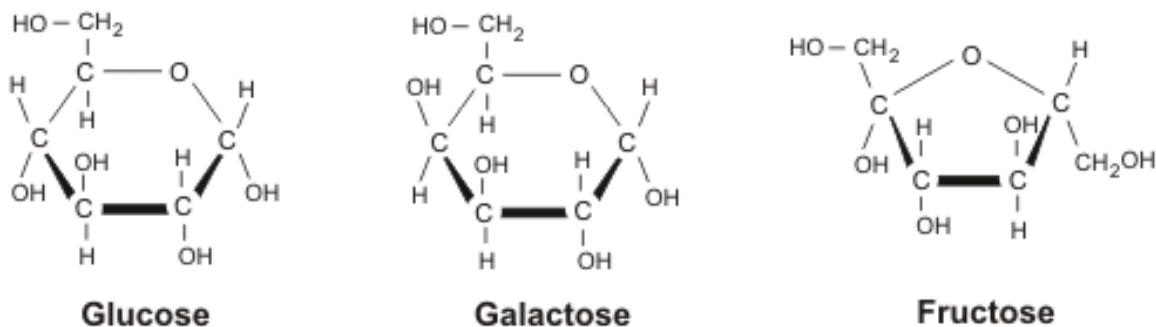


Figure 1 : Les Monosaccharides ⁽⁵⁾

- Les diosides ou disaccharides hydrolysables en monosaccharides : Saccharose, Lactose, Maltose... (figure 2)

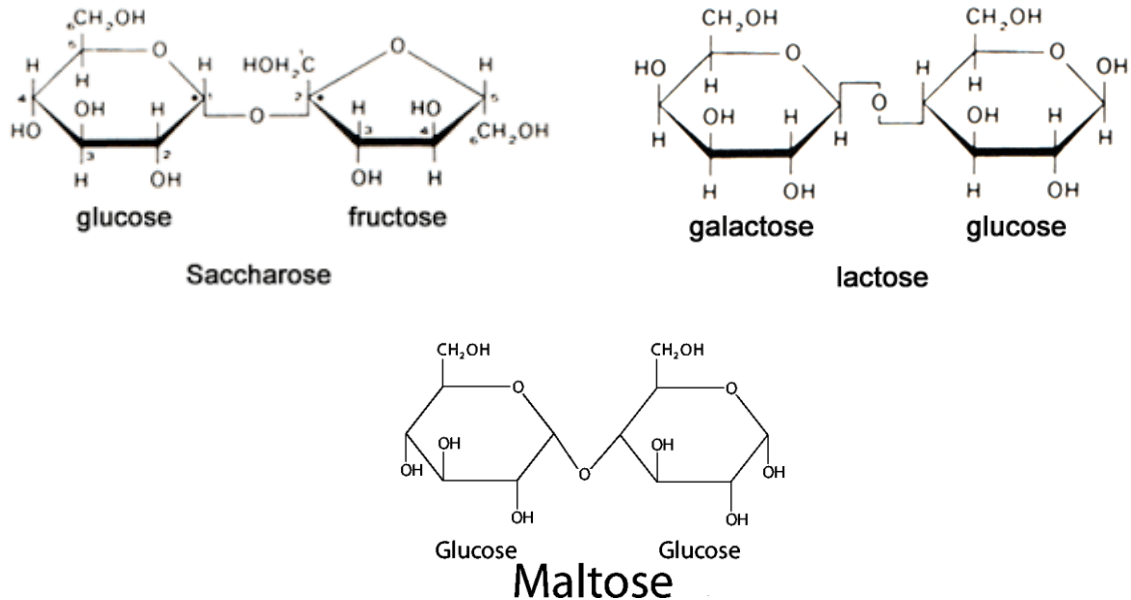


Figure 2 : Les principaux Disaccharides ⁽⁵⁾

2.2. Oligosaccharides

Les oligosaccharides, encore appelés oligosides, possèdent un degré de polymérisation moyen compris entre trois et neuf. On y retrouve principalement la maltodextrine et le fructo-oligosaccharide (FOS).

2.3. Polysaccharides

Les polysaccharides, encore appelés polyholosides ou polyosides, sont caractérisés par un degré de polymérisation supérieur à dix.

On y retrouve le groupe des amidons (amyloses, amylopectines...) (figure 3) et le groupe des fibres alimentaires (celluloses, pectines...).

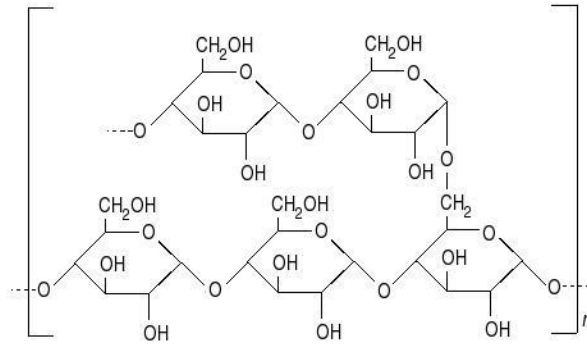


Figure 3 : Formule chimique de l'Amidon ⁽¹⁾

3. Classification des glucides : Définition physiologique

Les glucides peuvent être classés en fonction de leur devenir digestif. Certains glucides tels que la cellulose ne seront pas digérés par l'homme, contrairement à d'autres espèces animales.

Glucides « digestibles »	Glucides « indigestibles »
Amidons	Fructo- et Galacto-oligosaccharides
Disaccharides	Hémicellulose, Cellulose, Pectine, Hydrocolloïdes
Monosaccharides	Polydextrose

Tableau 1 : Classification des glucides en fonction de leur devenir digestif ⁽¹⁾

4. Propriétés Organoleptiques

Les glucides possèdent un goût sucré qui leur confère un pouvoir sucrant. Il représente la valeur sucrante d'un composé. Ce chiffre est sans unité, étant le rapport de deux grandeurs de même unité. Le pouvoir sucrant d'une solution de saccharose est classiquement défini à 1, il est utilisé comme référence. Les ingrédients dont le pouvoir sucrant est voisin de 1 sont appelés édulcorants de masse ou de charge. Lorsque le pouvoir sucrant d'un ingrédient est bien supérieur à celui du sucre, on parle d'édulcorants intenses (tableau 2).

Composé	Pouvoir sucrant
Lactose	0,15
Galactose	0,3
Sirop de glucose	0,47-0,60
Isomalt	0,5
Sorbitol	0,55
Glucose	0,75
Saccharose	1
Xylitol	1
Miel	1,1
HFCS-42	1,1
HFCS-55	1,2
Sirop d'agave	1,5
Fructose	1,7

Tableau 2 : Pouvoir sucrant des principaux édulcorants glucidiques ⁽¹⁾

5. Index Glycémique

L'index glycémique (IG) est la quantité de glucose sanguin (glycémie) après l'ingestion d'un aliment.

Celui-ci se calcule par la mesure de la glycémie toutes les 30 minutes, pendant 2-3 heures après ingestion de 50 g glucose. Cette opération est renouvelée avec l'aliment à tester contenant 50 g de glucides. Les deux courbes de glycémie sont ensuite comparées. En divisant les aires sous la courbe, on obtient l'index glycémique.

Plus l'IG d'un aliment est élevé, plus cet aliment entraîne une hausse rapide de la glycémie, par conséquent, une hausse de l'insulinémie.

L'insuline est la seule hormone peptidique hypoglycémiant sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Son rôle est vital dans le métabolisme glucidique.

Sa fonction est de maintenir constant la glycémie. Il permet la consommation de sucres par les tissus de l'organisme dont les muscles, les tissus graisseux, le cerveau et de diminuer la

production de glucose par le foie. Elle stimule la mise en réserve sous forme glucidique (glycogène) et lipidique (triglycérides) dans le tissu adipeux.

Sont classés comme hyperglycémiant, les aliments ayant un index glycémique supérieur à 50.

Cependant, l'IG d'un aliment peut varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment la cuisson (tableaux 4 à 5).

6. Charge Glycémique

La charge glycémique (CG) vient compléter la définition de l'IG. Elle nous renseigne sur le taux de glucose sanguin après l'ingestion d'une portion alimentaire donnée.

Par exemple, le melon possède un IG très élevé de 65 mais sa CG pour 150g n'est que de 5.

$$\text{Calcul de la Charge Glycémique} = \frac{\text{IG} \times \% \text{ de glucides} \times \text{portion (g)}}{100}$$

La CG d'un aliment pour une portion donnée :

- Nulle : aucune CG
- Faible $CG \leq 10$
- Modérée : $11 \leq CG \leq 19$
- Forte : $CG \geq 20$

Les différentes CG de certains aliments sont répertoriés dans les tableaux 3, 4 et 5.

<i>Aliment</i>	<i>CG</i>	<i>Taille portion</i>	<i>% glucides</i>	<i>IG</i>
Ananas	9,7	150	11	59
Chips	8,9	30	53	56
Dattes sèches	8,4	30	63	45
Haricots blancs	8,2	150	14	39
Melon	7,8	200	7	65
Lentilles vertes (cuites)	7,1	150	17	28
Pêche	6,9	150	11	42
Amarante (grains)	6,8	30	65	35
Petits pois (frais)	8,6	200	8	54
Sirop d'érable	6,5	15	67	54
Pomme	5,9	150	11	36
Fèves cuites	5,7	150	6	63
Orange	5,4	150	8	45
Cerise	5,3	150	14	25
Poudre chocolatée sucrée	4,6	10	80	58
Betterave cuite	4,5	100	7	64
Carotte cuite	3,9	200	5	39
Lait ½ écrémé	3,9	250	5	31
Kiwi	3,8	80	9	53
Sucre blanc	3,5	5	100	70
Flocon d'avoine (cuit)	3,4	50	12	59
Sucre roux	3,4	5	97	70
Pois chiches cuits	3,2	150	21	10
Haricot vert	3	200	5	30
Pruneau	3	20	52	29
Betterave crue	2,9	100	10	30
Lait de soja	2,9	100	7	42
Chocolat noir (70% cacao)	2,3	30	33	23
Farine de soja	2	50	16	25
Lait d'amande	1,8	100	6	30
Céleri rave (cru, rémoulade)	1,6	80	6	35
Noix de cajou	1,4	30	22	22
Carotte crue	1,1	100	7	16
Chou-fleur (cuit)	0,8	200	3	15
Tomates (cruées)	0,5	100	2	30
Épinards (cuit)	0,5	200	2	15
Cacahuète, noix et pistaches	0,4	30	10	13
Tofu	0,2	100	2	15
Amandes	0,1	30	1	15

Tableau 3 : Index Glycémique des Aliments à Charge Glycémique Faible (< 10) ⁽²⁾

<i>Aliment</i>	<i>CG</i>	<i>Taille portion</i>	<i>% glucides</i>	<i>IG</i>
Spaghettis al dente (cuits 5 mn)	19,3	150	28	46
Croissant	19,2	70	41	67
Banane bien mûre	18,7	125	23	65
Patate douce (cuite au four)	17,3	200	16	54
Frites	16,8	150	20	56
Quinoa (cuit)	16,7	150	21	53
Pâtes complètes	15,1	150	24	42
Tapioca (cuit)	14,9	100	89	93
Miel	14,8	30	81	61
Pain de mie (blanc)	14,5	40	49	74
Farine d'épeautre intégrale	14,1	50	63	45
Boulghour (cuit)	13,4	150	19	47
Raisins secs	12,7	30	66	64
Banane pas trop mûre	12,6	125	21	48
Pain de seigle	12,6	60	47	45
Brioche	12,1	40	48	63
Confiture	11,9	30	60	66
Jus d'orange pressé, sans sucre	11,3	250	9	50
Raisin	11,1	150	14	53
Haricots rouges (boîte)	11	150	14	51

Tableau 4 : Index Glycémique des Aliments à Charge Glycémique moyenne (11-19) ⁽²⁾

<i>Aliment</i>	<i>CG</i>	<i>Taille portion</i>	<i>% glucides</i>	<i>IG</i>
Pop-corn sans sucre	42,6	125	62	55
Couscous / semoule (cuite)	35,1	150	36	65
Pommes de terre (au four)	33,6	200	20	84
Baguette courante	32,5	60	57	95
Riz blanc standard (cuit)	31,8	150	29	73
Pomme de terre cuite à l'eau avec peau	31,2	200	19	82
Riz gluant (précuit)	29,4	150	20	98
Farine de maïs	26,5	50	76	70
Riz sauvage cuit	24,8	150	29	57
Purée de pommes de terre	24,4	200	14	87
Farine semi-complète (blé)	22,4	50	69	65
Biscotte	21,6	40	72	75
Pain au chocolat	21,6	70	48	65
Sodas	21,5	330	11	65
Châtaigne, marron	21,1	150	26	54
Pain complet	20,7	60	50	69
Céréales du petit déjeuner (Corn Flakes)	20,2	30	83	81
Farine complète (blé)	20,1	50	67	60
Spaghettis blancs, bien cuits	20	150	23	58

Tableau 5 : Index Glycémique des Aliments à Charge Glycémique élevée (> 20) ⁽²⁾

7. Indice Insulinémique

L'IG d'un aliment évalue sa capacité à élever la glycémie. La CG d'un aliment évalue la capacité à élever la glycémie pour une portion normale.

En 1997, Suzan Holt et Jenny Brand-Miller de l'université de Sydney se sont intéressés à la sécrétion d'insuline provoquée par différents aliments et ont proposés l'index insulinémique (II).

L'II prend en compte l'augmentation de la sécrétion d'insuline après la consommation d'un aliment. Il existe quelques particularités comme les produits laitiers ou les protéines maigres qui peuvent provoquer une réponse insulinémique disproportionnée par rapport à leur charge en glucide (tableau 6). Cet index compare l'élévation du taux d'insuline dans le sang après ingestion d'un aliment, à celle provoquée par le pain blanc, pour une quantité de calorie identique (240 kcal).

Le pain blanc est l'aliment de référence avec un index égale à 100.

	Indice insulinémique (II)	Indice glycémique (IG)	Charge glycémique (CG)
Pain blanc	100	85	49
Pommes de terre cuites au four	100 à 140	95	24
Yaourt nature ordinaire	102 à 128	20 à 40	0 à 5
Barre chocolatée (type Mars®)	107 à 137	70	42
Pomme de terre bouillie avec peau	110 à 132	65	9
Cacahuètes, cœur de palmier	15 à 25	20	2
Bœuf	25 à 35	0	0
Pâtes complètes cuisson normale	25 à 32	45	9
Œuf	25 à 37	45	9
Céréales sucrées et all bran	28 à 36	70	56
Pâtes blanches cuisson normale	35 à 45	55	13
Poisson	41 à 59	0	0

Tableau 6 : Index Insulinémique, Index Glycémique et Charge Glycémique de quelques aliments ⁽³⁾

L'II, tout comme l'IG et la CG, nous permettront de mieux maîtriser le taux de sucre et d'insuline sanguin induit par un aliment, afin de définir ce qui est avantageux pour les patients diabétiques.

II. Le Devenir Métabolique des Glucides alimentaires

1. Digestion des Glucides

2.1. Dans la bouche

Les glucides alimentaires peuvent être d'origine animale comme le glycogène ou végétale telle que l'amidon. La digestion commence par la mastication par l'action de l' α -amylase salivaire. L'amylase coupe les liaisons α (1-4) et α (1-6) du glycogène et des amidons pour libérer des oligosaccharides ramifiés du glycogène et des amidons pour libérer des oligosaccharides ramifiés.

Cette réaction enzymatique se poursuit jusqu'à l'entrée de l'estomac.

2.2. Dans l'intestin grêle

L'action de l' α -amylase salivaire est inhibée par la forte acidité de l'estomac.

Après neutralisation de l'acidité stomacale par les sécrétions pancréatiques, l' α -amylase pancréatique prend le relai au niveau de la partie supérieur du jéjunum.

Les enzymes intestinales (glucosidases, oligosidases) fixée dans la lumière intestinale de l'intestin assurent l'hydrolyse complète.

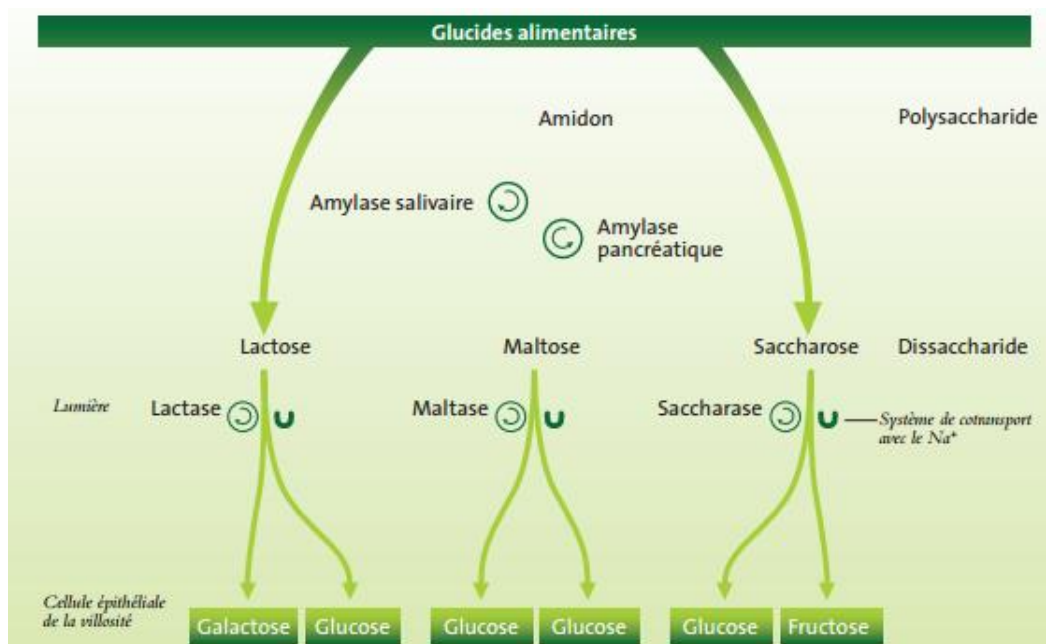


Figure 4: Digestion des glucides ⁽⁵⁾

2.3. Transporteurs membranaires des glucides et leur absorption

Plusieurs transporteurs membranaires assurent le transport (Tableau 7) :

- Facilité du glucose, fructose et galactose appelé **GLUT** (**GLU**cose **T**ransporters)
- Actif de glucose et de sodium Na⁺ appelé **SGLT** (**S**odium **GLU**cose **c**o**T**ransporters)

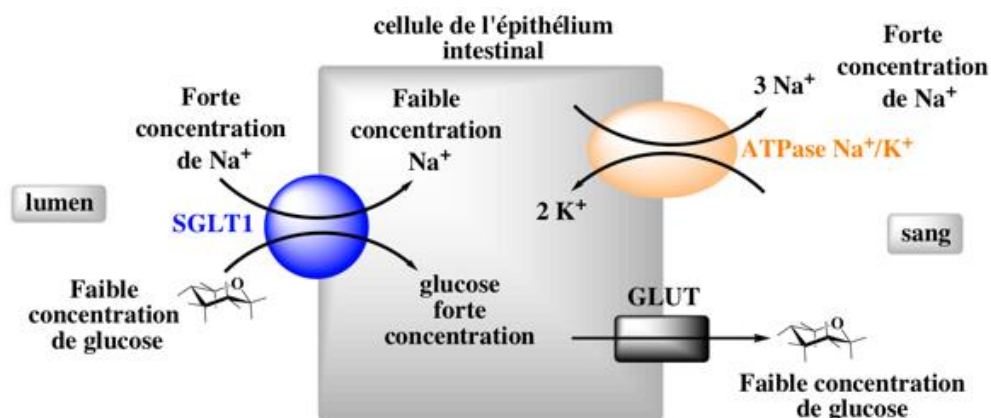
	Lieu	Glucides	Régulation
GLUT 1	Cellules circulantes (Globules Rouges...) Placenta...	Glucose Galactose	Toujours actif
GLUT 2	Foie Pancréas Hypothalamus Intestin Rein	Glucose Galactose Fructose	Hormones de satiété Insuline (par augmentation de l'expression des gènes)
GLUT 3	Système Nerveux Central Placenta...	Glucose +++ Galactose	Toujours actif
GLUT 4	Muscles Tissus Adipeux	Glucose +++	Insuline (par augmentation du nombre de molécules GLUT 4)
GLUT 5	Sperme Intestin grêle Cerveau	Fructose +++	Pas de régulation

Tableau 7 : Transporteurs membranaires GLUT des glucides ⁽⁵⁾

Les cotransporteurs actifs du glucose et du sodium (Na^+) SGLT consomment de l'énergie et sont retrouvés au niveau de l'épithélium intestinal (SGLT1) et tubulaire rénal (SGLT2).

Le duodénum et le jéjunum absorbent uniquement les monosaccharides. L'absorption du glucose au niveau des cellules intestinales, appelées entérocytes, se fait à deux niveaux :

- Co-transport simultanée avec le sodium grâce à la Na^+/K^+ ATPase nécessitant de l'énergie
- Transport GLUT₂ par diffusion facilitée



E. Jaspard (2013)

Figure 5 : Absorption du Glucose au niveau de l'entérocyte ⁽⁴⁾

2. Voie de la Glycolyse ou d'Emden-Meyerhof-Parnaf

Le glucose, provenant pour partie, comme nous venons de le voir, de la digestion glucidique, est la principale et première source d'énergie de notre organisme. Il est indispensable et est utilisé par toutes les cellules de l'organisme.

La glycolyse est un phénomène qui se produit en l'absence ou présence d'oxygène, par lequel le glucose est transformé en pyruvate avec production d'énergie. ⁽⁵⁾

La figure 6 illustre toutes les étapes de la glycolyse qui sont brièvement décrits ci-dessous.

En entrant dans les cellules, le glucose est transformé en glucose-6-phosphate (G6P) en présence d'ATP (source d'énergie) par les hexokinases, plus particulièrement par la glucokinase au niveau du foie.

Le G6P est convertit en fructose-6-phosphate (F6P) par la phosphoglucose isomérase (PGI). On obtient une réaction de transphosphorylation du F6P en fructose-1,6-biphosphate (F1,6P) grâce à la phosphofructokinase 1 (PFK1) par utilisation de l'ATP.

L'aldolase 1 dégrade le F1,6P en deux triose-phosphates, le Glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P) et le Dihydroxyacétone-phosphate (DHAP). Ces deux produits sont interconvertibles grâce à la triosephosphate-isomérase. On obtient deux molécules de G3P.

Le G3P est oxydé par la G3P déshydrogénase en présence de NAD^+ et de phosphate inorganique (Pi), réduit en NADH. La phosphoglycérate kinase transfère le phosphate activé du biphosphoglycérate sur l'ADP formant de l'ATP et du 3-phosphoglycérate.

Le 3-phosphoglycérate est transformé en 2-phosphoglycérate grâce à la phosphoglycérate mutase.

On obtient une réaction de déshydrogénation du 2-phosphoglycérate en phospho-énolpyruvate par l'énolase, relargant une molécule d'eau. Ce dernier est transformé en pyruvate grâce au pyruvate kinase libérant de l'ATP.

2.1. Bilan énergétique de la glycolyse

La glycolyse comporte trois grandes étapes importantes :

- Activation du Glucose avec consommation d'énergie (2 molécules d'ATP)
- Formation du Glycéraldéhyde
- Synthèse du pyruvate et production de molécules riches en énergie (4 molécules d'ATP et 2 NADH, H^+)

Du point de vu énergétique, une molécule de glucose permet de générer deux molécules de pyruvate, deux molécules d'ATP et deux molécules de NADH.

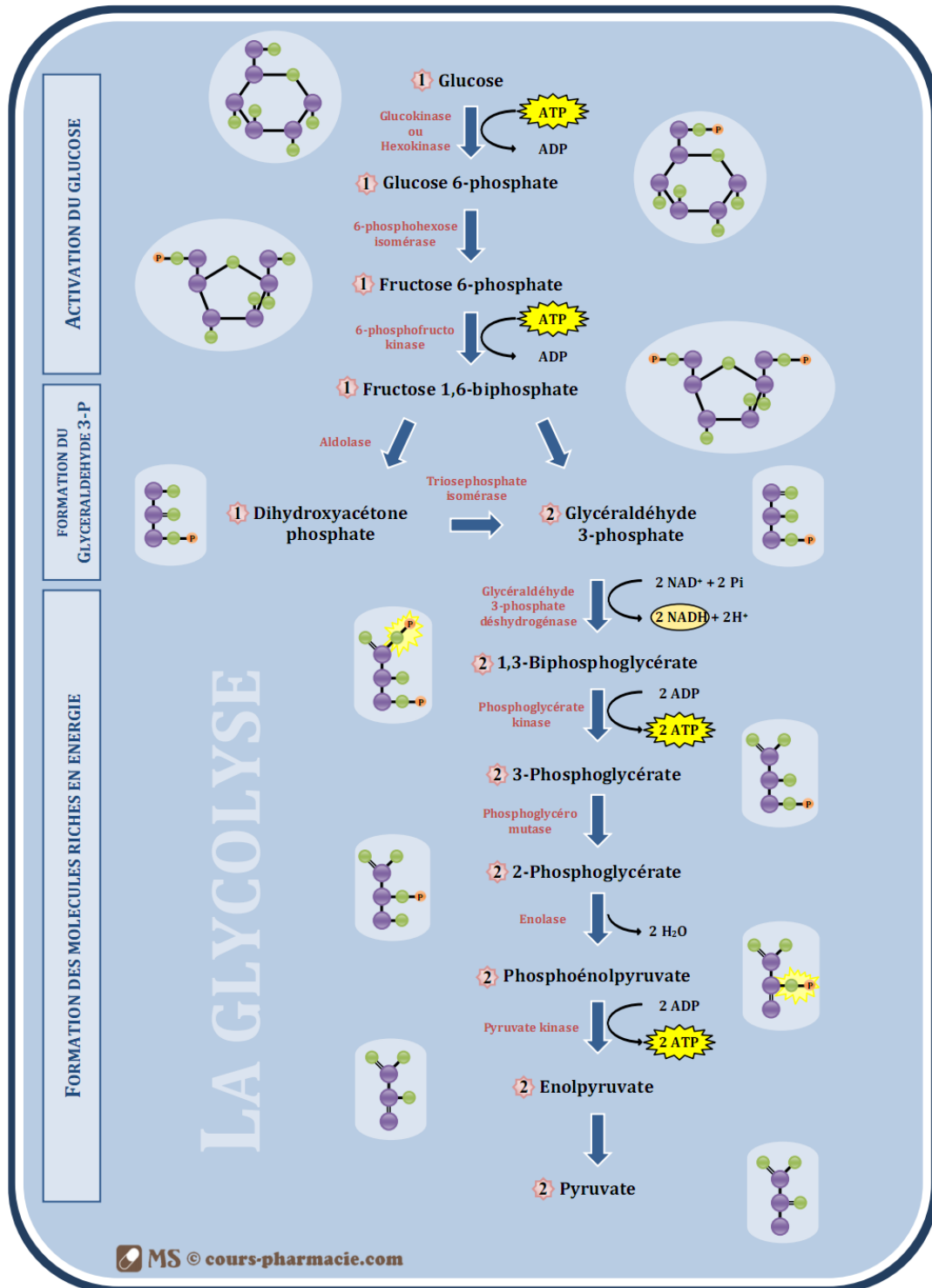


Figure 6 : Schéma de la Glycolyse ⁽⁶⁾

2.2. Régulation de la glycolyse

La disponibilité en substrat, en cofacteurs énergétiques (ADP), en cofacteurs d'oxydo-réduction (NAD⁺) régule la glycolyse.

Les signaux de satiété énergétiques (ATP, citrate, G6P) inhibent la glycolyse tandis que les signaux de besoins énergétiques (AMP, fructose-2,6-biphosphate), lui active la glycolyse.

La glycolyse comporte trois étapes irréversibles impliquant la glucokinase (hexokinase), la phosphofructokinase 1 (PFK1) et la pyruvate kinase. Ces enzymes sont régulées par les hormones (insuline hypoglycémiant, glucagon hyperglycémiant), la signalisation cellulaire, les modifications covalentes et allostériques des enzymes impliquées (tableau 8).

	Activation	Inhibition
Hexokinase	Insuline PFK 2	G6P (pour l'hexokinase non hépatique) Protéine régulatrice de la glucokinase GKR (pour la glucokinase hépatique)
PFK 1	Fructose-2,6-biphosphate (métabolisé par PFK 2) Insuline AMP	Phosphoénol-pyruvate Citrate ATP Glucagon Adrénaline
Pyruvate Kinase	Fructose-1,6-biphosphate (métabolisé par PFK 1)	ATP NADH, H ⁺ Pyruvate Alanine

Tableau 8 : Régulation de la Glycolyse

3. Métabolisme du pyruvate

Le pyruvate est le substrat de plusieurs métabolismes en fonction de l'environnement dans lequel il se trouve dans l'organisme et des besoins

3.1. En Anaérobie

Dans un milieu sans oxygène, le pyruvate formera de l'acide lactique (lactate) par la lactate déshydrogénase avec consommation d'un NADH, H⁺ (formé au niveau de la glycolyse) (figure 7).

Le lactate formé assure une production rapide d'énergie lors d'un effort intense et important.

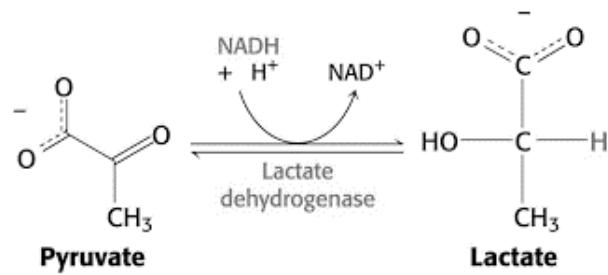


Figure 7 : Devenir du Pyruvate en Anaérobie

3.2. En Aérobie

3.2.1. Entrée du pyruvate dans la mitochondrie

Le pyruvate va tout d'abord entrer dans la mitochondrie par diffusion passive au travers des pores de la membrane externe puis par transport actif avec du H^+ par la pyruvate translocase au travers de la membrane interne.

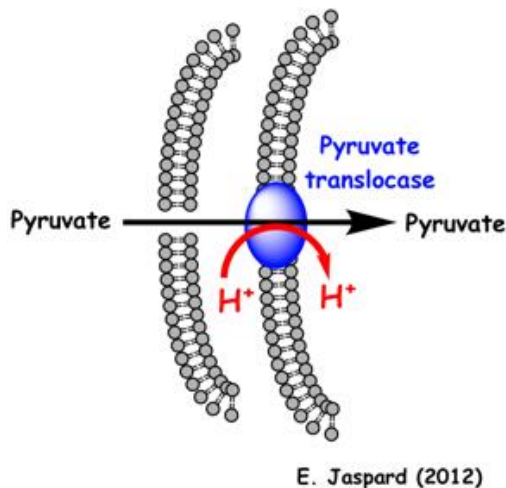


Figure 8 : Translocation du pyruvate à travers la membrane mitochondriale ⁽⁴⁾

3.2.2. Conversion du pyruvate en Acétyl Coenzyme A

L'oxydation du pyruvate dans la mitochondrie va permettre d'accroître le rendement énergétique de la dégradation d'une molécule de glucose acquis par la glycolyse.

La pyruvate déshydrogénase (DH) est un complexe multienzymatique localisé dans la matrice mitochondriale.

Elle comporte trois sous-unités d'enzyme :

- E1 : Pyruvate décarboxylase ou déshydrogénase
- E2 : dihydrolipoyl transacétylase ou dihydrolipoamide acétyltransférase
- E3 : dihydrolipoamide déshydrogénase

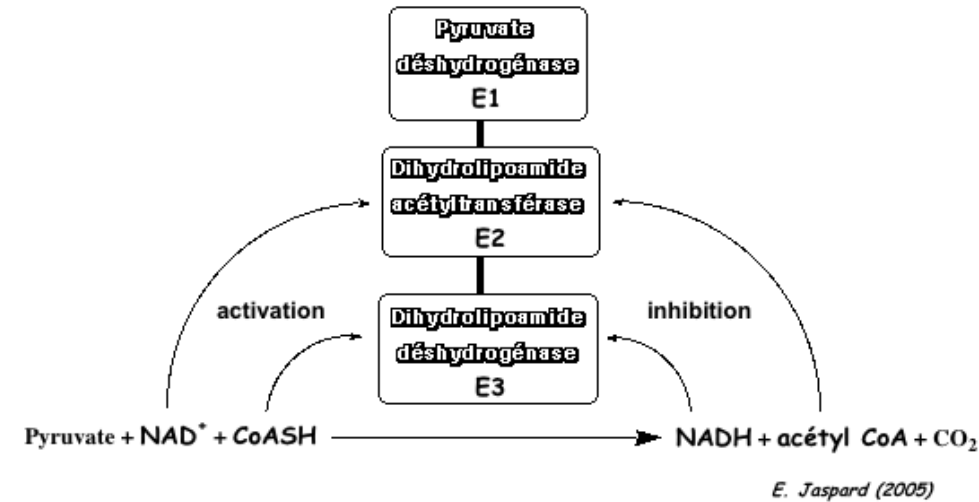


Figure 9 : Formation de l'acétyl CoA par la pyruvate déshydrogénase ⁽⁴⁾

L'activité du pyruvate DH joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique. La réaction catalysée par celle-ci met en relation la glycolyse, la néoglucogenèse et l'oxydation des AG avec le Cycle de Krebs.

3.2.3. Cycle de Krebs ou de l'acide citrique

L'acétyl CoA peut provenir de l'oxydation du glucose mais aussi du catabolisme d'autres composés comme les AG.

L'acétyl CoA est oxydé dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie nécessaire à la cellule. Il contribue au métabolisme des protéines, des lipides et des glucides. C'est un gros carrefour métabolique producteur d'énergie pour les cellules de l'organisme.

Le cycle de Krebs fait intervenir 8 enzymes :

- a. Réaction de condensation de l'acétylcoenzyme A et de l'oxaloacétate en citrate catalysée par le citrate synthase
- b. Réaction d'isomérisation du citrate en isocitrate catalysée par l'aconitase
- c. Réaction de déshydrogénation de l'isocitrate en oxalosuccinate catalysée par l'isocitrate déshydrogénase

- d. Réaction de décarboxylation oxydative de l' α -cétoglutarate en succinyl-CoA catalysée par l' α -cétoglutarate déshydrogénase
- e. Réaction de transphosphorylation du succinyl-CoA en succinate par la succinate thiokinase
- f. Réaction de déshydrogénation du succinate en fumarate métabolisée par la succinate déshydrogénase
- g. Réaction d'hydratation du fumarate en malate catalysée par la fumarase
- h. Réaction de déshydrogénation du malate en oxaloacétate métabolisée par la malate déshydrogénase

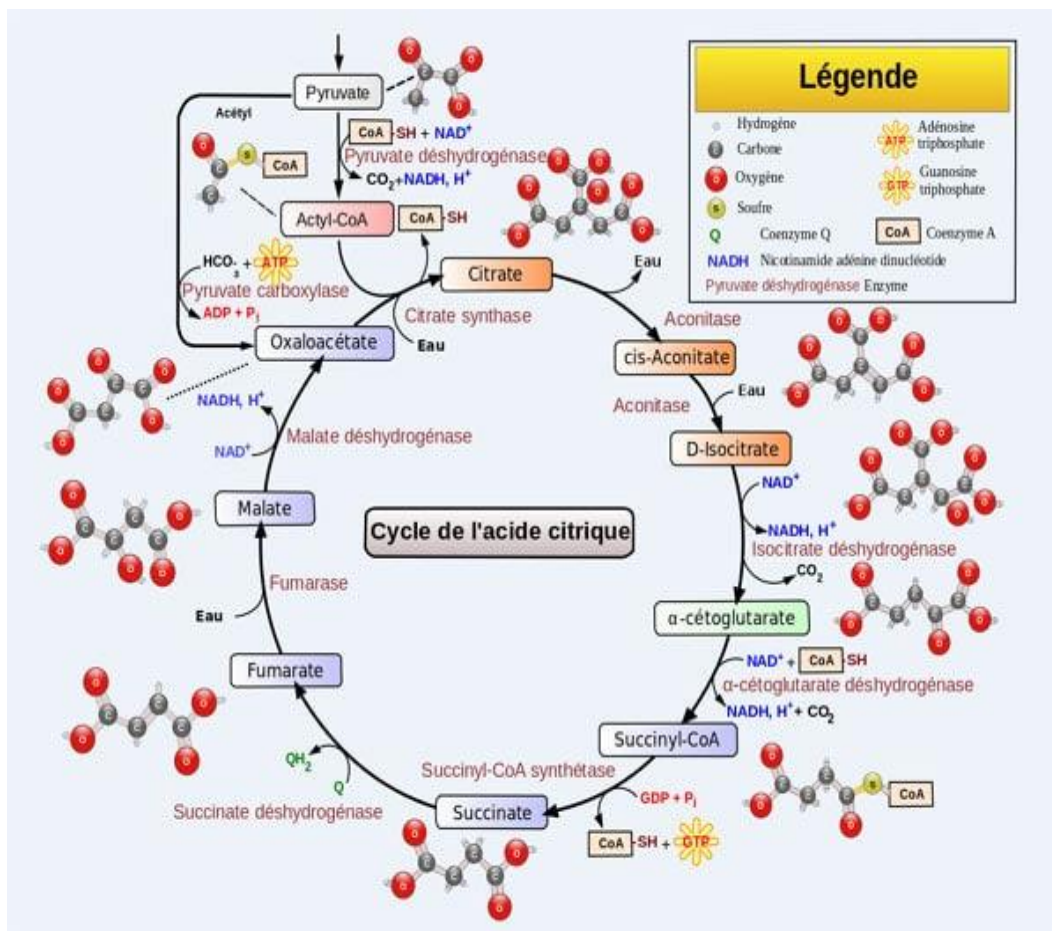


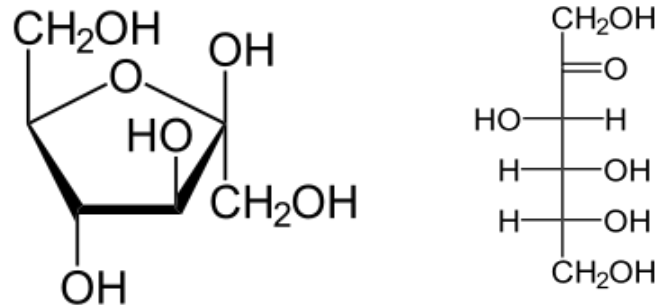
Figure 10 : Cycle de Krebs ou Cycle de l'Acide Citrique (7)

Le cycle de Krebs se résulte par la décarboxylation de l'acétyl CoA en deux molécules de CO_2 avec production d'énergie métabolique. Cette énergie est caractérisée par :

- 1 molécule de GTP
- 3 molécules de NADH, H^+
- 1 molécule de FADH_2

III. Fructose

1. Formule chimique



Le fructose, ou sucre de fruit, est un hexose composé de six atomes de carbones. Il a la même formule chimique que le glucose $C_6H_{12}O_6$ mais il se différencie du glucose par la présence d'un groupement cétone en position 2 de la molécule, alors que le glucose présente un groupement aldéhyde en position 1.

Pour un même nombre de calorie (4 kcal/g), le fructose a un pouvoir sucrant de 1,7 donc supérieur au glucose et un IG plus bas puisqu'il doit être métabolisé par le foie en premier lieu, avant de pouvoir être utilisé par l'organisme.

2. Source de fructose

Le fructose peut provenir soit des aliments naturels soit des aliments industriels en tant que sucres ajoutés comme décrit dans la **figure 12**.

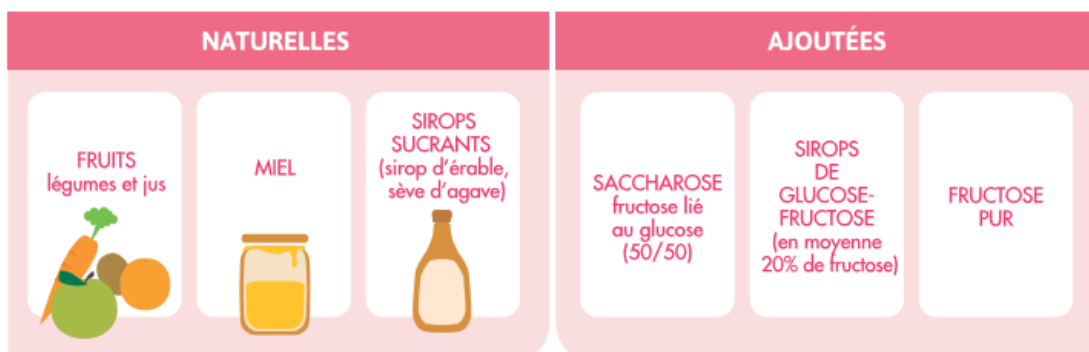


Figure 12 : Sources de Fructose en France ⁽⁸⁾

2.1. Source naturelle

Le fructose naturel est présent uniquement dans les aliments d'origine végétale tels que : miel, fruits frais, fruits secs, légumes.

Les tableaux ci-dessous nous indiquent les aliments contenant du fructose, ainsi que la quantité de fructose et de glucose de l'aliment en gramme pour 100 grammes d'aliment.

	FRUCTOSE (F)	GLUCOSE (G)	RATIO F/G
Mûres fraîches	3	3	1
Myrtilles, boîte	2	2	1
Myrtilles, fraîches	3	2	1.5
Canneberges, fraîches	3	3	1
Groseilles, noires fraîches	3	3	1
Groseilles, rouges fraîches	2	2	1
Groseille à maquereau, fraîche	3	3	1
Framboises, boîte	7	6	1.2
Framboises, fraîches	2	2	1
Fraises, fraîches	2	2	1

	FRUCTOSE (F)	GLUCOSE (G)	RATIO F/G
Pomme	29	10	2.9
Datte	25	25	1
Figue	24	26	0.9
Pruneau	9	16	0.6
Raisin sec	32	31	1

	FRUCTOSE (F)	GLUCOSE (G)	RATIO F/G
Artichaut	2	1	2.3
Tomate, jus	2	1	1.3
Tomate, fraîche	1	1	1
Navet	2	2	1
Citron	1	1	1
Citrouille	1	2	0.9
Haricots verts	1	1	1
Carottes	1	1	1
Chou	1	2-0.6	0.8-1.5

Poireau	1	1	1
Pain, seigle complet	1	1	1
Fenouil	1	1	1
Brocoli	1	1	1
Courgette	1	1	1
Concombre	1	1	1
Asperges	1	0.8	1.2
Gombo	1	1	1
Pomme de terre	0.2	0.2	0.7
Pomme de terre douce	0.7	0.8	0.8
Papaye	0.3	1	0.3
Salade	0.2	0.4	0.5
Epinard	0.9	0.9	1
Champignons	0.1-0.3	0.1-0.3	1

	FRUCTOSE (F)	GLUCOSE (G)	RATIO F/G
Miel	39	34	1.1
Orange	3	2	1.5
Orange, jus frais	3	3	1
Orange, marmelade	15	17	0.9
Carambole	8	7	1.1
Cynorrhodon	7	7	1
Cerise douces	6	7	0.9
Cerises acides	4	5	0.8
Ananas, boîte	5	5	1
Ananas frais	2	2	1
Kiwi	5	4	1.2
Pamplemousse, jus frais	2	2	1
Melon	1	1	1
Pastèques	4	2	2
Banane	3	4	0.75
Litchi	3	5	0.6
Mandarines, jus	3	2	1.5
Mandarines, fraîches	1	2	0.5
Mangue fraîche	3	1	3
Prunes fraîches	2	3	0.7
Pommes fraîches	6	2	3
Pêches fraîches	1	1	1
Pêches, boîte	4	4	1
Raisins frais	7	7	1
Raisin jus	8	8	1

Tableau 9 : Teneur en Fructose et Glucose de quelques aliments (contenu en gramme pour 100g de produit) ⁽¹⁰⁾

L'alimentation non industrielle en apporte ainsi des quantités quotidiennes, inférieure à 20g/jour sauf en cas de consommation inhabituelle de fruits secs, de miel ou encore de pâtisseries riches en ces composants.

2.2. Place du fructose dans l'industrie du sucre

Le fructose est donc un sucre apporté en faible quantité par l'alimentation. Avant le XV^{ème} siècle, sa consommation était relativement faible, du fait de son prix onéreux et de sa rareté. Mais elle a augmenté durant la période des croisades quand les européens ont découvert le saccharose (glucose + fructose) à partir de la canne à sucre en Asie.

Au XV^{ème} siècle, la canne à sucre était cultivée au sud de l'Espagne, à Madère et aux Açores. C'est la conquête des américains qui assure le développement important et massif par une culture intensive à Saint Domingue, aux Antilles ou encore Cuba. ⁽⁹⁾

Au XVI^{ème} et XVII^{ème} siècle, le sucre était plus largement disponible par les négociations coloniales.

Au XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècle, en Europe, sa consommation s'est accrue par l'introduction de nouvelles boissons telles que le thé, le cacao, le café.

Ce commerce était largement contrôlé par le Portugal, l'Espagne puis la Grande-Bretagne.

Au début du XX^{ème} siècle, la production de barres de chocolat, de glaces et de sodas fait aussi accroître la consommation de saccharose et donc de fructose.

Dans les années 1960, aux Etats-Unis, la technologie alimentaire a permis, à grande échelle, la reconversion industrielle du glucose en fructose.

Les américains ont accru leur production de maïs pour l'élaboration d'un sirop à base d'amidon de maïs enrichi en fructose appelé HFCS pour « *High Fructose Corn Syrup* ». Les HFCS sont des solutions concentrées de glucose et de fructose :

- A 42% de fructose en 1967 (58% de glucose)
- A 55% de fructose en 1977 (45% de glucose)
- A 90% de fructose récemment (10% de glucose)

Très rapidement, ce sucre très édulcorant, apprécié pour son goût et son faible coût de fabrication, est introduit dans l'alimentation américaine (figure 13).

Parallèlement à la consommation de HFCS et/ou de fructose, la prévalence de l'obésité a également augmenté à cette même période. Ainsi, il est suspecté d'être un facteur éventuel responsable de l'épidémie de l'obésité

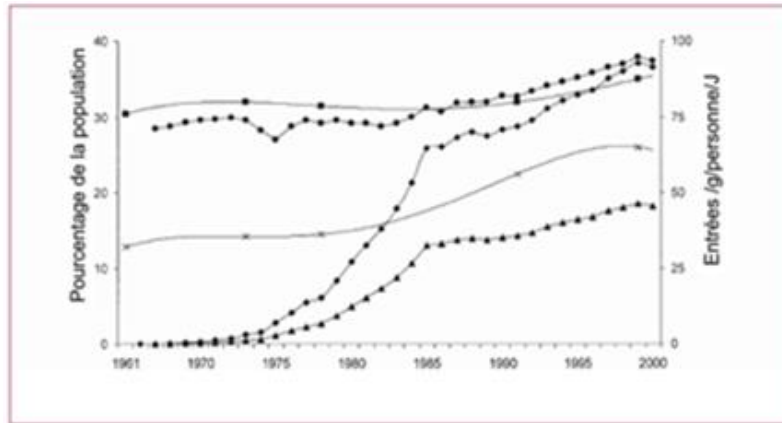


Figure 13 : Estimation de la consommation de fructose total (●), de fructose libre (▲), de fructose contenu dans l'alimentation sous forme de sirops dérivés du maïs (high Fructose Corn Syrup, HFCS) (◆), en relation avec la prévalence de surpoids (■) et de l'obésité (x) aux Etats-Unis. ⁽⁹⁾

Les sirops de glucose-fructose sont plus largement utilisés en Europe et sont obtenus à partir d'amidon de blé ou de maïs par un procédé d'hydrolyse, libérant des molécules de glucoses. Le glucose est ensuite transformé en fructose par isomérisation : ces sirops sont appelés isoglucose. Lorsque la quantité de fructose est supérieure ou égale à 50%, on parle de sirop de fructose-glucose. ⁽¹²⁾ On les retrouve dans de nombreux produits alimentaires :

- Les produits de confiserie pour éviter la cristallisation en confiserie ou pour empêcher le bonbon de coller aux papiers d'emballage
- La pâtisserie,
- Les confitures,
- Les conserves de fruits,
- Les produits laitiers,
- Les condiments,
- Les produits en conserve et préparés...
- Les boissons sucrées : sodas, jus de fruits à base de concentré, nectar de fruit...

Dans l'Union Européenne, les boissons gazeuses doivent plutôt leur goût sucré au saccharose. La consommation de HFCS reste faible, y compris dans d'autres pays du monde où l'obésité a également augmenté.

2.3. Consommation de sucre et de fructose

L'essor rapide et continue de la consommation de sucre depuis le XVII^{ème} jusqu'au XX^{ème} a été rapproché de celui des maladies métaboliques et de l'obésité (consommation de sucre : 5kg/personne/an dans les années 1800, 40kg/personne/an à la fin du XIX^{ème} siècle à environ 70kg/personne/an en 2006).⁽¹³⁾

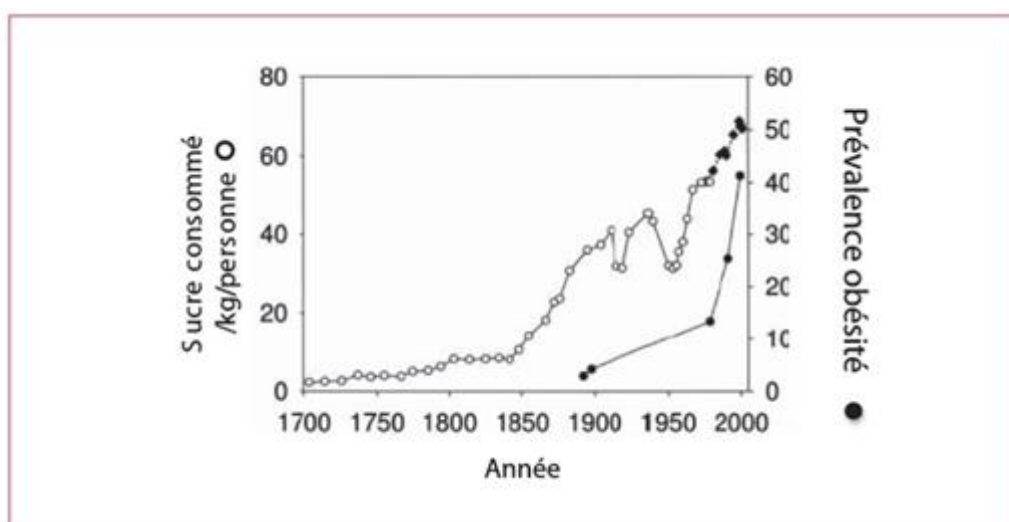


Figure 14 : La consommation de sucre au Royaume-Uni de 1700 à 1978 (rond blanc) et aux États-Unis de 1975 à 2000 (losange noir) est comparée au taux d'obésité aux États-Unis chez les femmes blanches non hispaniques âgées de 60-69ans (rond noir).⁽⁹⁾

Les valeurs pour 1880-1910 sont basées sur les études conduites chez les anciens combattants (Vétérans) mâles, âgés de 50-59 ans, de la Guerre civile des États-Unis.

Toutefois, aujourd'hui plus de 60% du sucre consommé en France vient de la canne à sucre. Nous sommes les premiers producteurs de sucre à partir de la betterave.

Aux États-Unis, aucune limite de production n'existe et aujourd'hui, la consommation de fructose industrielle (HFCS) est à plus de 80 g/jour, représentant plus de 50 % de la consommation de sucre principalement dans les boissons gazeuses et 40 à 50 % des apports édulcorants caloriques dont 400 kcal/jour à lui seul.

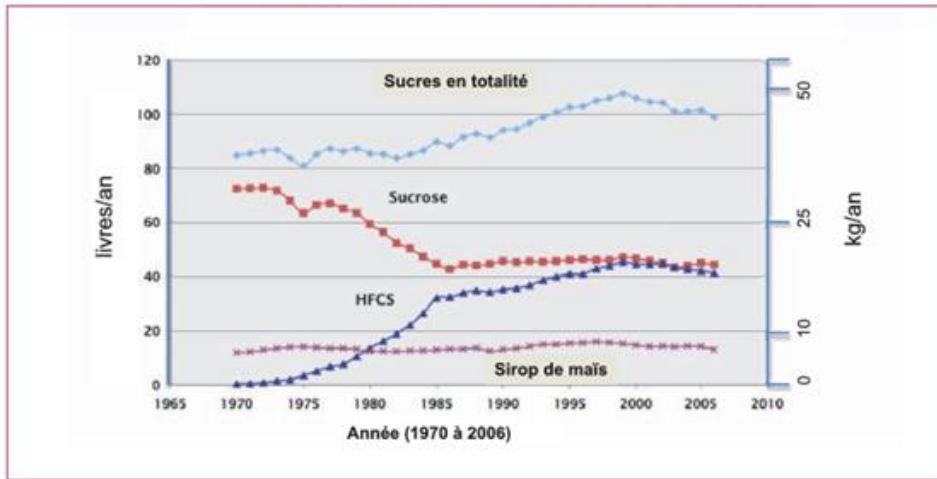


Figure 15 : Consommation de sucres raffinés aux Etats Unis par habitant en livres/an (1 livre = 0,453kg) ⁽⁹⁾

Le fructose présent dans les aliments naturels (fruits, légumes, miel) ne représente qu'un faible taux de sucres totaux consommés ($\approx 20\text{g/jour}$).

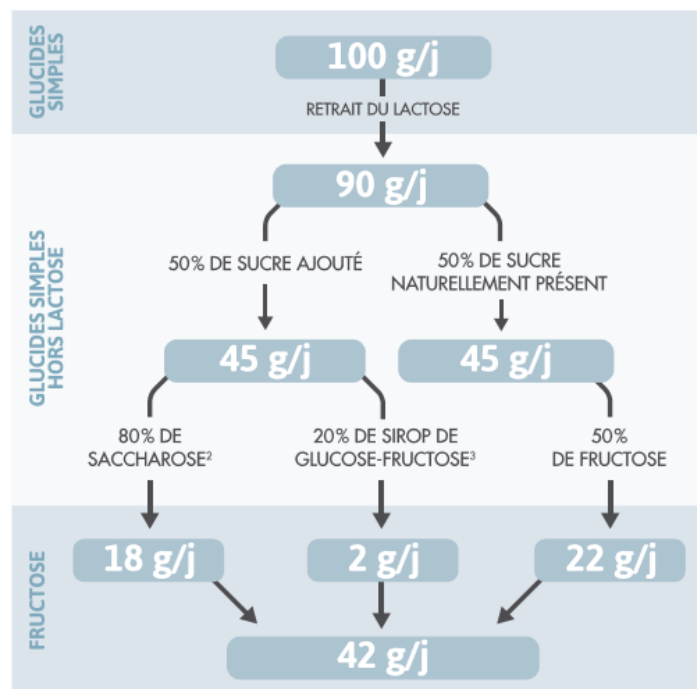


Figure 16 : Estimation de la Consommation du fructose en France par le Fond Français Alimentation & Santé (FFAS) ⁽⁸⁾

Le FFAS a proposé une estimation de la consommation du fructose en France Les apports énergétiques en fructose s'élèvent à environ 10% des AET.

Aux Etats-Unis, la consommation en fructose s'élève à environ 55-60g/jour pour l'ensemble de la population, avec 10% de la population où l'AE quotidien en fructose s'estimait à 15%.

3. Devenir métabolique du fructose

L'absorption du fructose est plus lente que celle du glucose, cependant son catabolisme est beaucoup plus rapide grâce à la fructokinase qui possède une activité plus importante que la glucokinase.

Le fructose est une source d'énergie de l'organisme, elle permet d'augmenter la quantité d'énergie utilisable mais aussi les réserves d'énergie, 15% permettent la production de lactate et une petite partie est métabolisée en triglycérides (figure 17).

Nous allons déterminer quelles voies métaboliques du fructose permettent à l'organisme d'utiliser l'énergie produit.

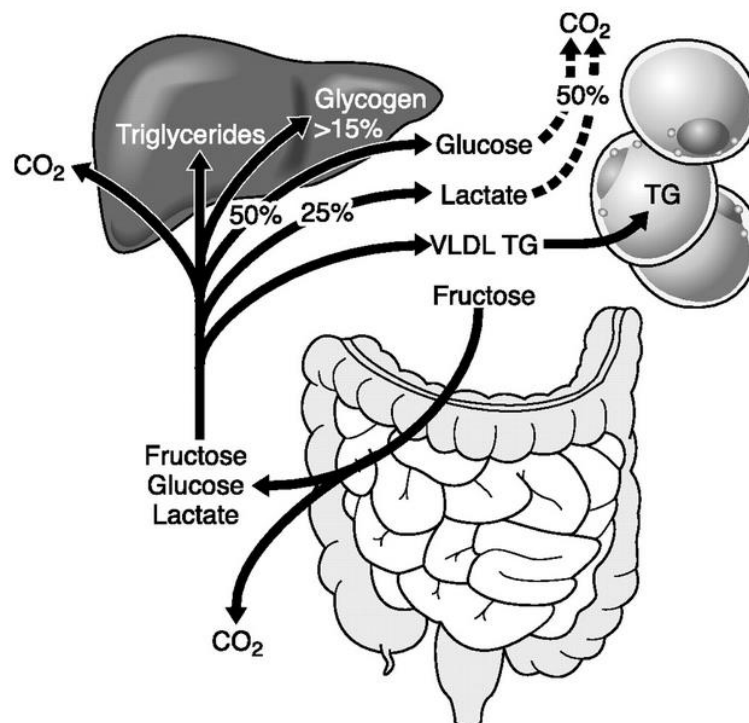


Figure 17 : Schéma récapitulatif du Devenir Métabolique du Fructose ⁽¹⁵⁾

3.1. Phosphorylation du fructose

Comme pour le glucose, la métabolisation du fructose débute par une phosphorylation. La fructokinase est l'enzyme principale. On la retrouve dans le foie, là où la quasi-totalité de fructose est traitée mais aussi au niveau du rein et de l'intestin grêle. Elle convertit le fructose en fructose-1-phosphate (F1P) en utilisant de l'ATP comme donneur de phosphate.

3.2. Formation de trioses phosphates

Le F1P n'est ni isomérisé en F6P, ni phosphorylé en F1,6P. Celui-ci est clivé par le F1P aldolase (ou aldolase 2) en DHAP et glycéraldéhyde. Seule le DHAP peut entrer dans la voie de la glycolyse après isomérisation en G3P comme nous l'avons vu précédemment (figure 6).

Le glycéraldéhyde peut être convertit en G3P, après phosphorylation en présence d'ATP par la glycéraldéhyde kinase. Malgré une activité faible de l'aldolase 2 par rapport à celle de l'aldolase 1 de la voie de la glycolyse, la vitesse de métabolisation du fructose est supérieure à celle du glucose car le F1P contourne l'enzyme PFK 1, un des sites de contrôle le plus important de la glycolyse.

3.3. Voie du glucose et formation des réserves glucidiques

3.3.1. Synthèse du glucose à partir du glycérol-3-phosphate

Le glycéraldéhyde est transformé en glycérol-3-phosphate par l'alcool déshydrogénase et le glycérol kinase.

Le glycérol-3-phosphate est hydrolysé en DHAP par le glycérol-3-phosphate DH. Deux molécules de glycérol-3-phosphate sont nécessaires à la production d'une molécule de F1,6P.

Les enzymes fructose-1,6-biphosphatase, la phosphoglucose isomérase et la glucose-6-phosphatase vont permettre de remonter la voie de la glycolyse et de produire du glucose qui sera libérer dans la circulation sanguine mais aussi du glycogène.

3.3.2. Néoglucogenèse

Le G6P sera isomérisé en glucose-1-phosphate par la phosphoglucomutase.

Le glucose-1-phosphate est alors activé en UDP-glucose (précurseur direct de la molécule de glycogène) par l'UDP-glucose pyrophosphorylase.

La glycogène synthase prend le relai en incorporant à chaque cycle une molécule de glucose à une molécule de glycogène préexistante par la formation d'une liaison α -1,4.

La régulation de la néoglucogénèse est médiée par le glucagon (hormone hyperglycémique) et par des mécanismes de phosphorylation/déphosphorylation par des protéines kinases et phosphatases.

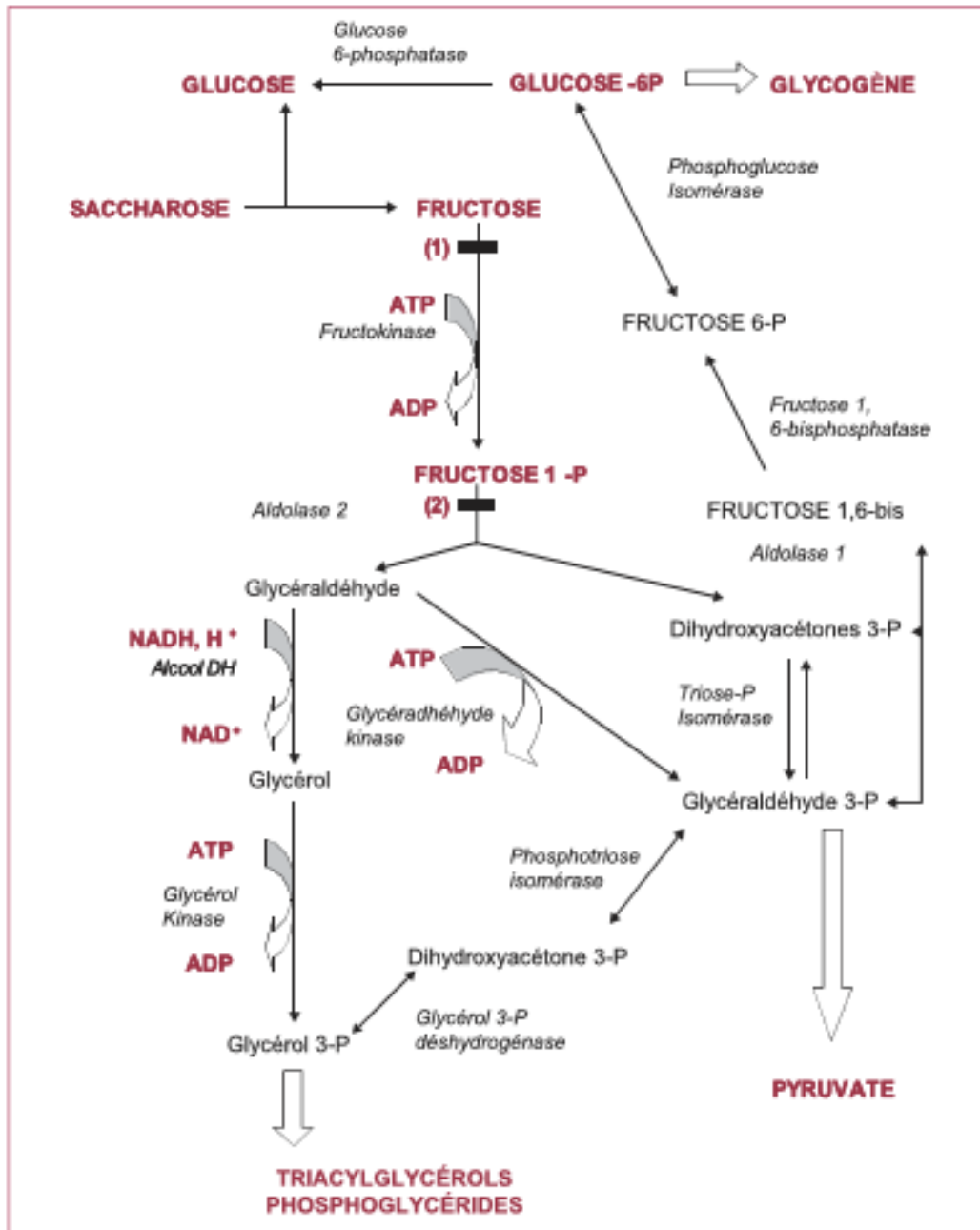


Figure 18 : Représentation schématique des différentes voies métaboliques hépatiques du fructose ⁽⁹⁾

3.4. Voie des Triglycérides

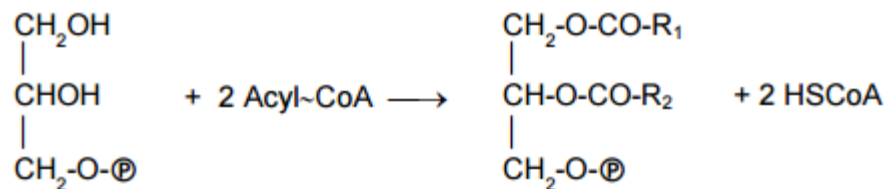
3.4.1. Formation du Glycérol-3-phosphate

Le glycéraldéhyde est hydraté en glycérol par l'alcool déshydrogénase. Le glycérol sera ensuite phosphaté en glycérol-3-phosphate par la glycérol kinase par consommation d'ATP.

3.4.2. Formation de Triglycérides

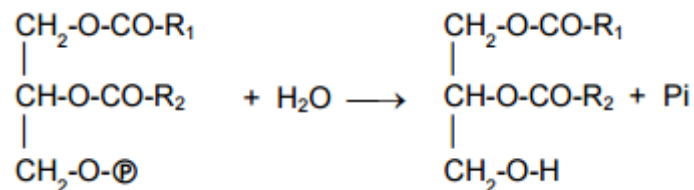
Le glycérol-3-phosphate est un triol. Chaque carbone du squelette est composé d'une fonction alcool. Ces fonctions alcools peuvent être estérifiées par des acides. ⁽¹⁶⁾ Les triglycérides sont constitués de trois molécules d'AG estérifiant les trois fonctions alcool.

a. Formation de l'acide phosphatidique



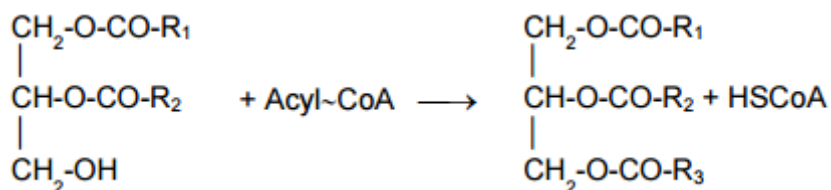
Comme représenté sur le schéma ci-dessus, les deux molécules d'acyl-coA (produit de l'activation des AG) permettent l'estérification du glycérol-3-P grâce à l'acyl transférase.

b. Formation du diacylglycérol ou diglycéride



L'acide phosphatidique est hydrolysée par la phosphatidate phosphatase permettant la libération du groupement phosphate.

c. Formation du triacylglycérol ou triglycéride



Le diacylglycérol réagit avec une troisième molécule d'acyl-coA pour donner le triglycéride grâce à l'acyl-coA transférase.

Afin de pouvoir comprendre la troisième partie de ce travail de thèse, il convient de faire quelques rappels sur les voies métaboliques conduisant à la formation des acides gras ainsi que sur la digestion et le transport des lipides.

3.5. Voie des Acides Gras

3.5.1. Béta oxydation des Acides Gras

La β -oxydation des AG s'effectue à 90% au niveau mitochondrial permettant la production d'ATP.

L'AG doit être activé, c'est-à-dire lié au coenzyme A, en acyl coA par l'Acyl coA synthétase. Avant le passage de la membrane mitochondriale, l'acyl coA se couple à la carnitine impliquant la carnitine acyl transférase I et II comme montré dans la figure 19.

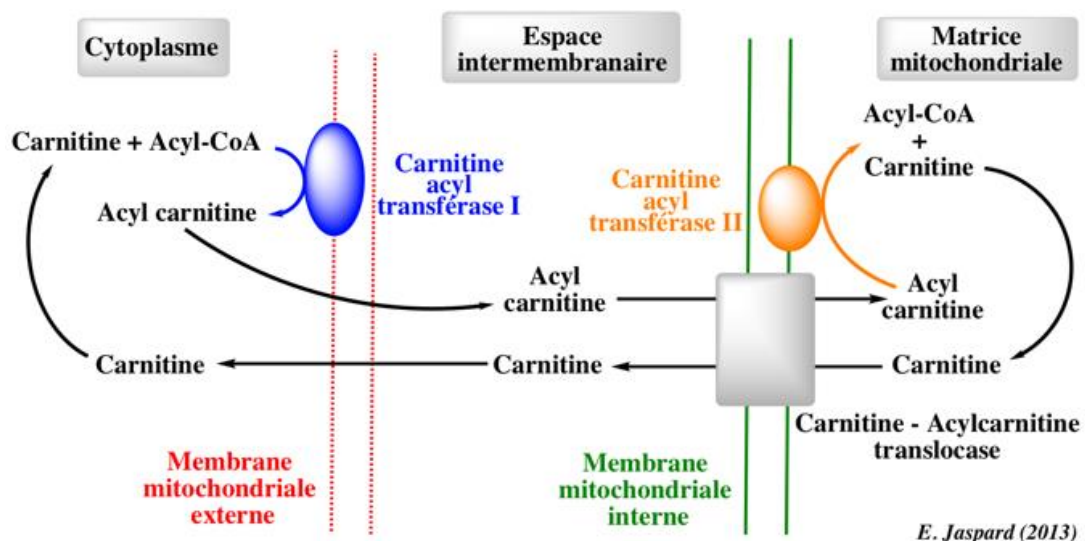


Figure 19 : Passage d'un acide gras à travers la membrane mitochondriale ⁽⁴⁾

Une fois dans la matrice mitochondriale, l'acyl coA est régénéré pour subir plusieurs réactions afin de synthétiser l'acétyl coA qui va rejoindre le cycle de Krebs pour produire de l'énergie.

Une molécule d'acétyl coA fournit dix ATP par cycle. Deux carbones d'AG (1 tour d'hélice) générant deux FADH_2 et NADH_2 équivalent à huit molécules d'ATP.

3.5.2. Biosynthèse des AG

Elle débute dans le cytoplasme à partir de l'acétyl coA et du malonyl coA.

La biosynthèse des AG est réalisée par un complexe multienzymatique dénommé Acide Gras Synthase (AGS) qui catalyse un cycle réactionnel à plusieurs étapes permettant d'ajouter deux carbones à la chaîne acyle en cours de synthèse.

L'Acide Gras Synthase (AGS) est composée de deux monomères à chaîne polypeptidique identique comportant

- Trois domaines fonctionnels à sept fonctions enzymatiques
 - AT = Acétyl CoA transacylase
 - MT = Malonyl CoA ACP transacylase
 - CAS = 3-CétoAcyl ACP synthase
 - CAR = 3-CétoAcyl ACP réductase
 - ER = Enoyl réductase
 - HAD = HydroxyAcyl (Dés)hydratase
 - PTE = Palmityl Thioestérase (ou Thiolase)
- Un domaine porteur du groupe acyle (Acyl Carrier Protein ACP).

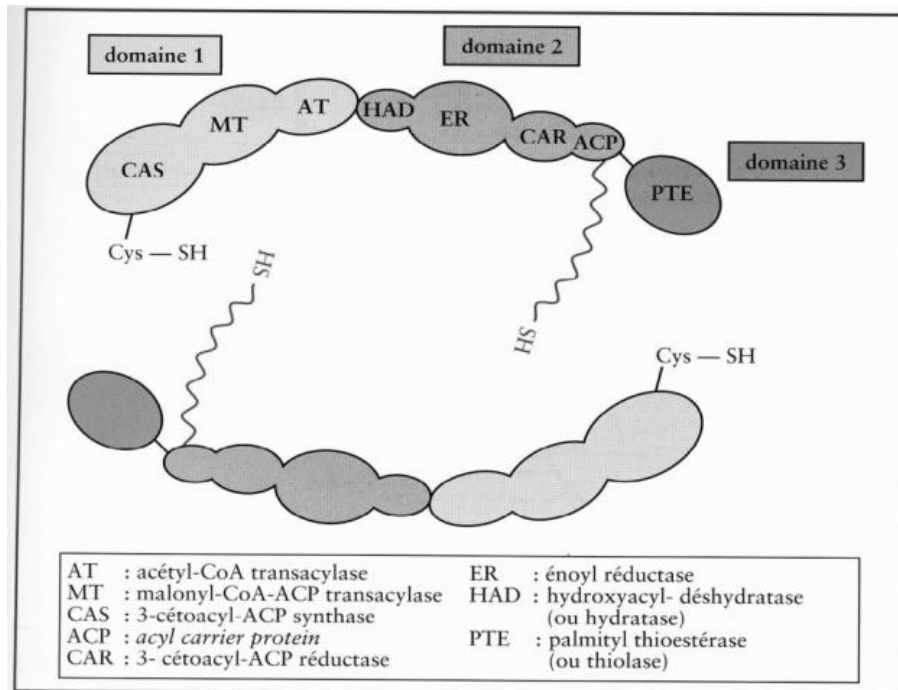


Figure 20 : Structure de l'Acide Gras Synthase (17)

3.6. Digestion et Transport des lipides

3.6.1. Dégradation des lipides

Les lipides alimentaires sont essentiellement les TG et les phospholipides. La digestion commence par la lipase gastrique active sur les TG à AG de courtes ou moyennes chaînes. C'est uniquement au niveau de l'intestin grêle que la dégradation des TG complexes intervient grâce à la lipase pancréatique et la colipase. Les phospholipides sont émulsifiés sous forme de gouttelettes (lysophospholipides).

3.6.2. Les lipoprotéines : Transporteurs des lipides extracellulaires

Les produits de dégradation des lipides sont absorbés au niveau des entérocytes. Les cellules intestinales font resynthétiser les lipides complexes avec une activation préalable des AG en acyl coA et une réaction avec le glycérol-3-P.

Les lipides sont ensuite envoyés dans la lymphe (de l'intestin vers le foie), en premier lieu, puis dans la circulation sanguine pour être distribués dans les différents tissus périphériques (tissus adipeux, musculaires et cardiaques principalement).

Les lipides sont des molécules hydrophobes donc insolubles dans le milieu aqueux. Ils seront donc transportés spécifiquement par des protéines appelées : Lipoprotéines.

Une lipoprotéine est constituée d'apolipoprotéines (Apo B100, Apo E, Apo C...) représentant la partie hydrophile exposée vers l'extérieur, recouvrant l'enveloppe monocouche de lipides et les lipides très hydrophobes (TG, cholestérol).

Les apolipoprotéines sont des protéines amphiphiles. Elles permettent le transport de lipides hydrophobes dans les liquides biologiques (milieu aqueux).

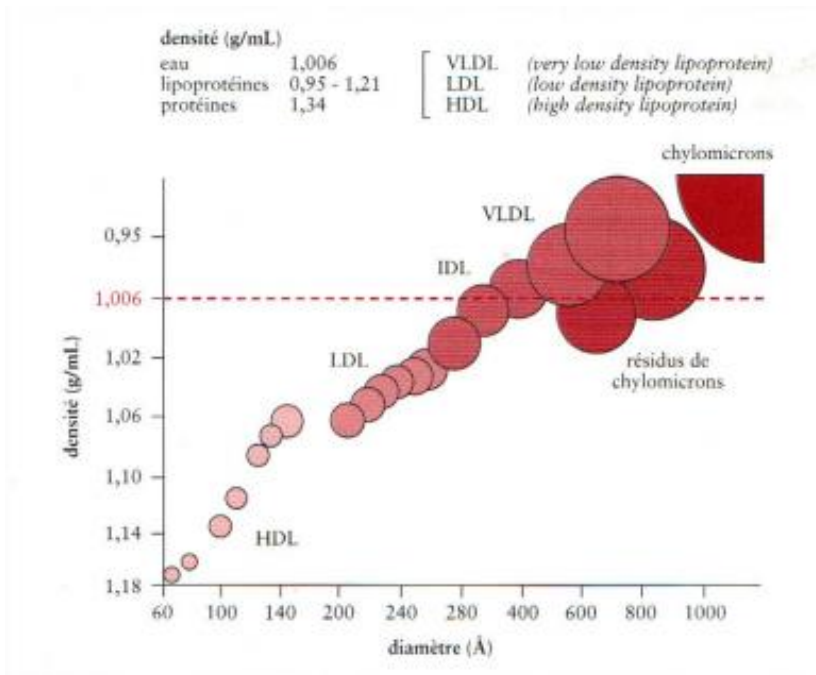


Figure 21 : Relation entre taille et Densité des Lipoprotéines ⁽¹⁸⁾

Plusieurs classes de lipoprotéines existent en fonction de leur densité (figure 21) :

- Chylomicrons
- VLDL « Very Low Density Lipoprotein » ou Lipoprotéines de très basse densité
- IDL « Intermediate Density Lipoprotein » ou Lipoprotéines de densité intermédiaire
- LDL « Low Density Lipoprotein » ou Lipoprotéines de basse densité
- HDL « High Density Lipoprotein » ou Lipoprotéines de haute densité

Plus la lipoprotéine est dense, moins elle sera volumineuse et sera pauvre en lipide (HDL).

3.6.3. Du foie aux tissus extrahépatiques : Métabolisme des VLDL et LDL

Les lipides sont distribués de façon continue grâce aux VLDL, riche en TG comme les chylomicrons. Les VLDL sont dégradés au fur et à mesure par les Lipoprotéines Lipases (LPL) permettant l'utilisation des AG libres par les tissus utilisateurs.

La lipoprotéine va diminuer en taille et se transformer en IDL qui sera recapté par le foie. Le reste est remanié en LDL par la lipase hépatique essentiellement mais aussi la LPL.

Les LDL sont distribués par un processus d'endocytose grâce aux récepteurs membranaires des tissus Apo B/E, reconnaissant l'Apo B100 des LDL (figure 22).

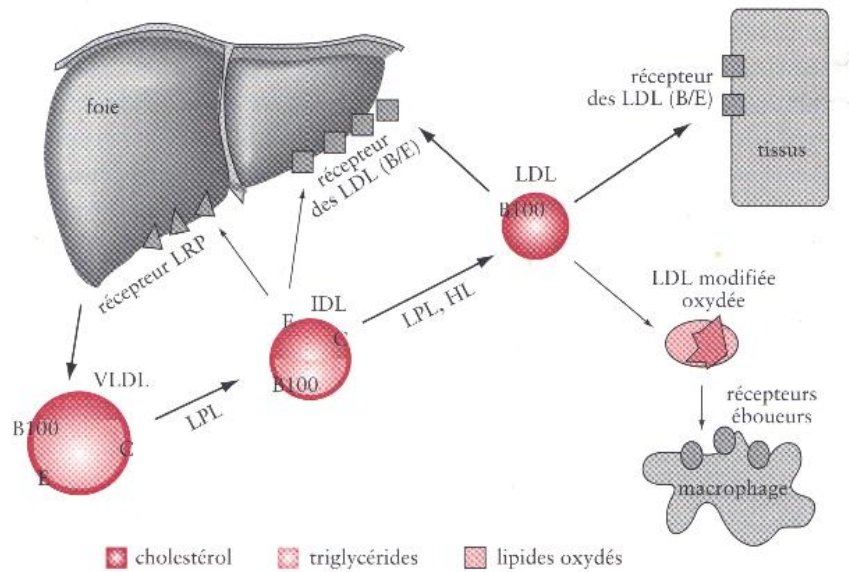


Figure 22 : Transport des lipides vers les tissus : Métabolisme des VLDL (18)

3.6.4. Transport inverse du cholestérol par les HDL

Les HDL sont les principales lipoprotéines assurant le retour du cholestérol, des tissus périphériques vers le foie. Elle joue donc un rôle essentiel de protection contre l'accumulation du cholestérol et le développement de la plaque d'athérome, du fait de son importante capacité à extraire le cholestérol des cellules et des membranes cellulaires pour le transporter vers le foie.

Au fur et à mesure de la captation du cholestérol, la Lécithine-Cholestérol Acyl Transférase (LCAT) présente à la surface des LDL, estérifie le cholestérol. Ensuite, des échanges de lipides se produisent entre HDL et VLDL/LDL assurés par le Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) et Phospholipid Transfer Protein (PLTP).

Arrivés dans le foie, les TG des HDL sont hydrolysés par la lipase hépatique et les esters de cholestérol sont éliminés par le foie dans la bile. C'est la seule voie métabolique capable d'évacuer des quantités importantes de cholestérol à l'extérieur de l'organisme.

CONCLUSION

Le glucose est régulé par l'insuline, son absorption est contrôlée (phénomène de saturation) et est utilisé et métabolisé par toutes les cellules de l'organisme.

Le fructose, en revanche, n'est métabolisé que par le foie principalement, mais aussi le rein et l'intestin. Son absorption ne subit aucun contrôle, elle est donc illimitée

Les voies métaboliques différentes du glucose et du fructose peuvent expliquer les conséquences métaboliques différentes lors d'une consommation de fructose excessive.

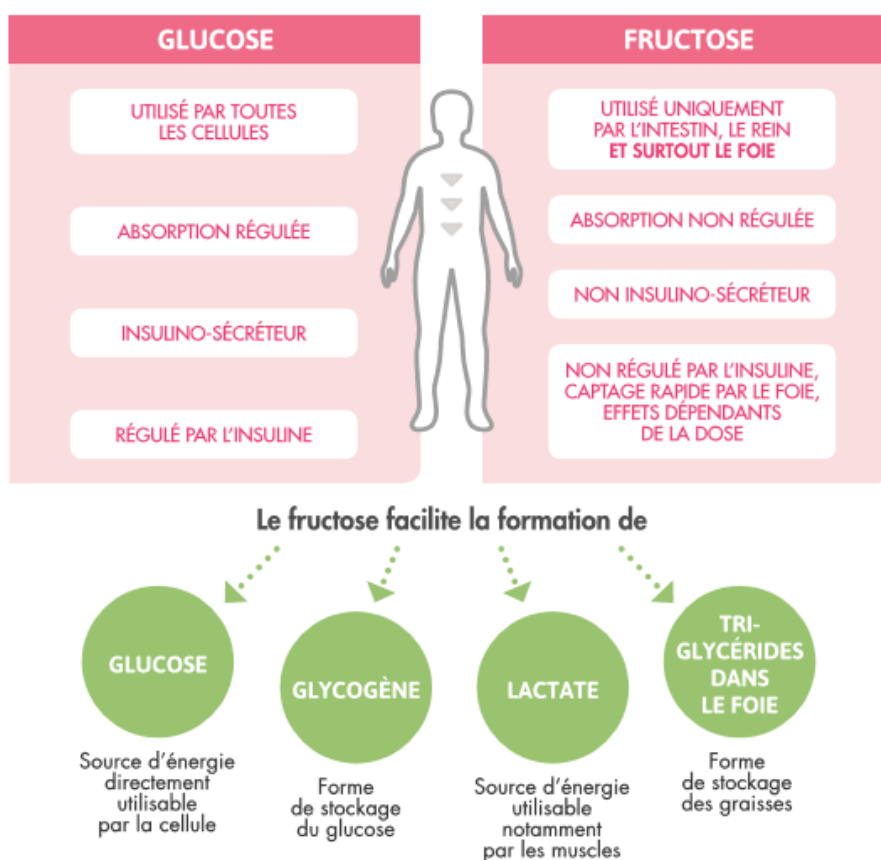


Figure 23 : Différence de Métabolisme entre le Glucose et le Fructose et Source d'énergie disponible à partir du Fructose ⁽⁸⁾

Nous verrons voir dans la troisième partie quel rôle joue le fructose dans les maladies métaboliques et quelles sont les conséquences d'une alimentation enrichie en fructose.

PARTIE II : SYNDROME METABOLIQUE

I. Définition

1. Contexte historique

Le syndrome métabolique, appelé aujourd'hui comme ça, a été nommé de diverses manières : « syndrome plurimétabolique », « syndrome X », « quatuor mortel », « syndrome de l'insulinorésistance » ou encore « syndrome dysmétabolique ».

L'histoire du syndrome métabolique et des multiples tentatives d'établir des critères de diagnostic standardisés pour l'identifier et le traiter a été raconté par de nombreux auteurs.

Il y a environ 250 ans, le médecin et anatomiste italien Morgagni identifie l'association entre l'obésité viscérale, l'hypertension, l'athérosclérose, les taux élevés d'acide urique dans le sang et les troubles de la respiration fréquents pendant le sommeil.

Au milieu du XX^{ème} siècle, le médecin français Vague a été le premier à identifier « l'obésité androïde », caractérisée par une adiposité de la partie supérieure du corps, comme étant la caractéristique la plus fréquente associée au diabète et aux maladies cardiovasculaires.

La présence souvent simultanée de l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins, du diabète et de l'hypertension a été mentionnée pour la première fois sous le nom de « syndrome plurimétabolique » dans les années 1960, lorsque le risque élevé de maladie coronarienne a été décrit chez les patients atteints de cet ensemble de troubles métaboliques. ⁽¹⁾

Dix ans après, Haller associe cet ensemble de facteurs de risque à l'athérosclérose.

Puis, en 1980, la situation est devenue confuse lorsque Vague a suggéré que la masse graisseuse en elle-même, avait peu d'effet sur l'évolution de l'obésité vers le diabète.

Aujourd'hui, nous savons désormais qu'un excédent de graisse au niveau de l'abdomen conduit en fait à un risque beaucoup plus élevé d'être sujet au diabète et à de l'athérosclérose et que cette obésité centrale affecte la sécrétion d'insuline et de cortisol.

Vers la fin des années 1980, l'ensemble des critères, constitué des troubles du métabolisme du glucose et de l'insuline, de la dyslipidémie et de l'hypertension, a reçu le nom de « Syndrome X ». ⁽¹⁹⁾

Reaven a suggéré que l'insensibilité à l'insuline, qui provoque une hausse importante et considérable du taux d'insuline dans le sang, était responsable de cet ensemble de conditions et constituait en elle-même un important facteur de risque de maladie cardiovasculaire.

Ferrarini et son équipe, eux, ont repris cette thématique en confirmant que ces critères étaient provoqués par l'insensibilité à l'insuline et, après quelques années, ils l'ont baptisé « Syndrome de l'insulinorésistance ».

Le Syndrome Métabolique, aujourd'hui appelé comme ça, présente plusieurs définitions mais se caractérise principalement par l'ensemble de quatre critères principaux :

- Obésité abdominale
- Mauvais contrôle de la glycémie
- Taux élevés de lipides sanguins
- Pression artérielle au-dessus des normes

2. Définitions

Actuellement, bien que les définitions ne fassent pas l'unanimité, nous allons voir les différents critères qui les constituent ainsi que leurs limites.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la National Cholesterol Education Program américain (NCEP-ATP III) ont établi chacune une définition du Syndrome Métabolique.

Les deux définitions prennent en compte l'association de facteurs de risque : Hypertension, Hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, Obésité androïde et Elévation de la glycémie.

Ces caractéristiques sont liées et se manifestent souvent ensemble.

2.1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

En 1998, une définition du syndrome métabolique a été formulée par le groupe de travail de l'OMS sur le diabète. Elle a été modifiée un an plus tard, en 1999, par l'EGIR (Groupe Européen d'Etudes de la résistance à l'Insuline). Cette définition a été établie par une liste de critères destinés au diagnostic clinique.

Elle précise que le syndrome se définissait, en tout premier lieu, par la présence de diabète de type II ou par une tolérance abaissée au glucose combiné à au moins deux autres critères : l'hypertension (> 140/90mmHg), le taux élevés des lipides sanguins (Triglycérides >

1,7mmol/L), l'obésité (IMC > 30kg/m²) et des traces de protéines dans l'urine (microalbuminurie).

Diabète de type II, troubles de la glycémie à jeun, tolérance abaissée au glucose ou insulino-résistance mesurée via HOMA et au moins deux des critères suivants :

Rapport taille-hanches > 0.90 chez les hommes et > 0.85 chez les femmes et/ou IMC > 30kg/m²

Triglycérides du sérum ≥ 1.7mmol/L (ou HDL < 0.9mmol/L chez les hommes et < 1mmol/L chez les femmes)

Taux d'excrétion d'albumine urinaire >20µg/min ou rapport albumine/créatinine ≥ 30mg/g

Pression artérielle > 140/90 mmHg ou traitement médicamenteux

IMC = Indice de Masse Corporelle

HOMA = Homeostasis Model Assesment

Tableau 10 : Définition du syndrome métabolique de l'OMS ⁽²⁰⁾

Pour les patients ayant une tolérance normale au glucose, la preuve d'une insensibilité à l'insuline est requise pour établir un diagnostic. Celle-ci est mesurée par la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique qui est reconnue comme la technique de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline.

Elle consiste à perfuser au patient de l'insuline exogène à débit constant, pendant deux ou trois heures, pour maintenir la glycémie constante. La glycémie est maintenue constante grâce à une perfusion de glucose exogène.

L'HOMA ⁽²⁴⁾ est un index qui permet de calculer la résistance à l'insuline par sa formule à partir de la concentration sanguine d'insuline et de glucose à jeun pendant douze heures.

$$HOMA = \frac{\text{Glycémie} \times \text{Insulinémie}}{22,5}$$

Glycémie à jeun en mg/dL
Insulinémie à jeun en µg/L

Une valeur de cet index > 3 indique une insulino-résistance.

LIMITES DE LA DEFINITION :

Tout d'abord, l'IMC n'est pas une mesure fiable de l'obésité. Celui-ci peut varier en fonction de l'âge, de la variation de masse grasse et de masse musculaire et de la variation de quantité d'eau du corps.

Par exemple, chez les personnes ayant un IMC identique, on peut avoir un taux de masse musculaire plus élevé chez le sportif et un taux de masse grasse abdominale plus élevé chez un

sujet sédentaire, qui lui-même va présenter un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire (MCV). Cette masse grasse abdominale est le facteur de risque clé du SM. Le tour de taille est donc un meilleur indicateur du SM que l'IMC.

La microalbuminurie est un symptôme qui reste rare chez les patients non atteints du diabète, ce qui rend cet indicateur pertinent uniquement chez les sujets diabétiques.

Par ailleurs, la technique de clamp euglycémique hyperinsulinémique reste difficilement réalisable et lourde dans le cadre d'études épidémiologiques à grande échelle.

2.2. Définition de la Nationale Cholesterol Education Programm Adulte Treatment Panel III (NCEP ATP III)

En 2001, le NCEP ATP III a proposé une définition similaire à celle de l'OMS avec des améliorations.

Le critère de l'insensibilité à l'insuline n'était pas considéré comme un critère obligatoire. Pour répondre à la définition, au moins trois des cinq critères cités dans le tableau 11 doit être présents. Le NCEP ATP III ne recommande pas de mesure régulière de l'insensibilité à l'insuline ni le test de clamp euglycémique hyperinsulinémique mais prévoit une simple évaluation de la glycémie à jeun si le diabète ou l'intolérance au glucose n'est pas encore été diagnostiqués.

En 2005, la définition du NCEP ATP a été réévaluée par l'American Association of Clinical Endocrinologist (AACE).

Le principal critère de cette définition est l'obésité abdominale par la mesure du tour de taille.

Au moins trois des critères suivants :

Tour de taille ≥ 102 cm chez l'homme et ≥ 88 cm chez la femme

Triglycérides du sérum ≥ 1.7 mmol/L ou traitement médicamenteux

Cholestérol HDL < 1.0 mmol/L chez l'homme et < 1.3 mmol/L chez la femme ou traitements médicamenteux

Pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg et diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement médicamenteux

Glucose du sérum ≥ 6.1 mmol/L ou traitement médicamenteux

Tableau 11 : Définition du syndrome métabolique du NCEP ATP III ⁽²¹⁾

Certains adultes d'origine non asiatique (blancs, noirs, hispaniques) ayant un tour de taille un peu trop élevé (94-101cm chez les hommes et 80-87cm chez les femmes) peuvent avoir une forte contribution génétique à l'insulinorésistance et devraient bénéficier d'une modification de leur style de vie, tout comme les hommes affichant des tours de taille clairement trop élevés. Des points critiques inférieurs pour le tour de taille (≥ 90 cm chez les hommes et ≥ 80 cm chez les femmes) semblent appropriés pour les asiatiques.

LIMITE DE LA DEFINITION :

Comme la définition de l'OMS, les critères et les valeurs critiques proposés par le groupe d'experts de l'ATP III soulèvent quelques problèmes. Cette définition représente un consensus d'experts et ne reflète pas un processus basé sur les données scientifiques.

Malgré des suggestions sur le seuil des valeurs critiques des différents groupes ethniques, il manque des données sur leur validité ainsi que les différentes tranches d'âge.

2.3. Définition globale établie par la Fédération Internationale du Diabète (FID) :

Pourquoi un consensus global est nécessaire

2.3.1. Un consensus global

Associé à un risque cinq fois plus élevé de diabète de type II et deux à trois fois plus élevé de troubles CV, le SM est désormais considéré comme l'un des principaux problèmes de santé publique du XXI^{ème} siècle. Les chercheurs Zimmet P. et Alberti G. proposent donc un consensus global pour établir une définition commune internationale du SM. ⁽²⁵⁾

En raison de la multiplication des données scientifiques qui indiquent que l'accumulation du tissu adipeux abdominal est un facteur de risque majeur du diabète de type II et des MCV, la décision d'omettre cette caractéristique en tant que composante principale du SM a suscité de nombreuses critiques.

Les différentes définitions varient au niveau des composants mais aussi des valeurs seuils critiques, créant beaucoup de confusions.

La FID propose l'harmonisation des définitions formulées pour décrire le SM. Pour cela, on devait prendre en compte les différentes origines ethniques. La FID a rassemblé des experts de toutes les régions en vue de formuler une nouvelle définition globale.

Un groupe de consensus a donc été constitué, incluant les représentants des organisations qui ont contribué aux définitions précédemment décrites.

Leur objectif était de :

- Publier un nouvel ensemble de caractéristiques et de critères pouvant être utilisé au niveau épidémiologique mais aussi dans la pratique, à l'échelle mondiale, afin de diagnostiquer plus rapidement et efficacement les patients atteints du SM
- Mieux définir la nature du syndrome

- Cibler les stratégies thérapeutiques (mesures hygiéno-diététiques, médicaments)
- Contribuer à une réduction du risque à long terme de développer des MCV et le diabète de type II

2.3.2. Définition de la FID

En tenant compte du besoin urgent d'un outil de diagnostic unique, reconnu internationalement et facile d'utilisation par tous, la FID a proposé une nouvelle définition où l'obésité abdominale est un critère obligatoire. Elle fournit également des valeurs critiques sur la mesure du tour de taille permettant de déterminer l'obésité spécifique de chaque groupe ethnique.

Un tour de taille élevé est désormais une condition nécessaire et obligatoire à un diagnostic du SM. Le dépistage initial de ce syndrome se fait par une simple mesure de la taille à l'aide d'un mètre. Cette technique est facilement réalisable partout dans le monde.

Les valeurs critiques du tour de taille varient en fonction du groupe ethnique.

Obésité centrale <i>Tour de taille* propre au groupe ethnique</i>	
Plus d'un des facteurs suivants	
Taux de TG	$\geq 1.7\text{mmol/L}$ (150mg/dL) <i>ou traitement spécifique de ce trouble lipidique</i>
Faible taux de HDL-c	$< 1.03\text{mmol/L}$ (40mg/dL) <i>chez les hommes</i> $< 1.29\text{mmol/L}$ (50mg/dL) <i>chez la femme</i>
Hypertension	<i>Systolique $\geq 130\text{mmHg}$ ou Diastolique $\geq 85\text{mmHg}$ ou traitement d'une HTA diagnostiquée précédemment</i>
Taux élevé de glycémie veineuse **	<i>Glycémie veineuse à jeun $\geq 5.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL) ou diabète de type II diagnostiquée précédemment</i> <i>Au-delà de 5.6mmol/L (100mg/dL), un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé mais pas nécessaire pour définir la présence du syndrome</i>

Tableau 12 : définition du syndrome métabolique de la FID ⁽²⁶⁾

*Si l'IMC est $>30\text{kg/m}^2$, l'obésité centrale peut être supposée et il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.

**Dans la pratique clinique, la tolérance abaissée au glucose est également acceptable, mais tous les apports épidémiologiques de la prévalence du syndrome métabolique devraient utiliser uniquement la glycémie veineuse à jeun et la présence d'un diabète précédemment diagnostiquée pour évaluer ce critère. La prévalence incluant également les résultats de la glycémie sur 2 heures peuvent être ajoutés en tant que résultat supplémentaire.

Pays/Groupe ethnique		Tour de taille (cm)
Européens	Hommes	≥ 94
	Femme	≥ 80
Sud-asiatiques	Hommes	≥ 90
	Femmes	≥ 80
Chinois	Hommes	≥ 90
	Femmes	≥ 80
Japonais	Hommes	≥ 90
	Femmes	≥ 80

Ces valeurs critiques sont pragmatiques et de meilleures données sont requises pour les associer au risque. L'ethnicité doit servir de base au classement et non le pays de résidence.

Tableau 13 : Valeurs spécifiques au pays/à l'origine ethnique pour le tour de taille ⁽²⁶⁾

3. Divergences entre les définitions du SM

La régulation du glucose est un élément clé selon l'OMS, son évaluation reste difficile en dehors d'un contexte de recherche.

Selon le NCEP ATP III, une glycémie à jeun suffit pour établir le facteur de risque, et les diabétiques sont exclus de cette définition car ils sont considérés comme des patients à haut risque cardiovasculaire devant être traités.

Les seuils de pression artérielle sont proches selon les deux définitions, avec une plus grande exigence pour l'ATP III (< 130/85mmHg contre 140/90mmHg pour l'OMS).

Les dyslipidémies comptent pour un facteur de risque pour l'OMS et pour deux facteurs de risque pour la NCEP ATP III. Les seuils sont identiques pour les triglycérides (TG) tandis que les critères retenus pour le HDL-cholestérol (HDL-c) sont plus exigeants dans la définition du NCEP ATP III (< 1 mmol/L pour les hommes contre 0,9 mmol/L pour l'OMS).

Le diagnostic de l'obésité est fondé par le tour de taille pour la NCEP ATP III, l'IMC ou le rapport taille/tour de hanche pour l'OMS. La corrélation entre le tour de taille et l'IMC est satisfaisante, mais le tour de taille varie selon l'ethnie : ainsi l'EGIR propose des normes différentes et spécifiques pour les Européens : ≥ 94 cm chez l'homme et ≥ 80 cm chez la femme.

La microalbuminurie, critère présent uniquement dans la définition de l’OMS, est en pratique très rare chez les sujets non diabétiques.

Le SM défini par la FID est plus étroitement lié aux troubles CV que celui défini par les américains, notamment les cardiopathies, les attaques cérébro-vasculaires et la maladie artérielle périphérique.

Les épidémies de diabète de type II et de troubles CV à l’échelle mondiale, notamment dans les pays en développement, constituent de bonnes raisons d’identifier et de traiter les personnes atteintes du SM.

Cependant la définition de la FID ne détient pas le dernier mot. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte comme le tabagisme ou encore le LDL-cholestérol, reconnu comme étant le « mauvais cholestérol ».

Par ailleurs, la définition de la FID répond aux besoins cliniques permettant d’identifier un SM et représente un pas en avant vers un consensus international. De plus, elle fournit un outil de diagnostic accessible à toutes les populations.

II. Physiopathologie du Syndrome Métabolique

Le SM est un réel problème de santé publique. Il est intimement associé à l’obésité viscérale et aux modifications du régime alimentaire liées à l’industrialisation, qui a fortement contribué à augmenter sa prévalence.

Il existe différents mécanismes par lesquels la graisse abdominale contribue au SM. Deux grandes théories ont été proposées :

- Théorie endocrine et inflammatoire : où le tissu adipeux joue un rôle central en tant qu’organe endocrine
- Théorie métabolique : « lipotoxicité »

1. Théorie métabolique

Tout d'abord, on sait que les concentrations plasmatiques des acides gras augmentent proportionnellement à la masse du tissu adipeux.

L'augmentation des acides gras entraîne une diminution de l'utilisation du sucre (plus particulièrement du glucose) par le muscle. Par ailleurs, l'excès de graisse, en raison de ses propriétés biochimiques et de localisation viscérale, contribue à envahir le foie d'acides gras, ce qui perturbe fortement le métabolisme du foie, aussi bien le métabolisme du glucose (augmentation de la néoglucogenèse et de la production hépatique de glucose) que le métabolisme lipidique (augmentation de la production des lipoprotéines VLDL, avec secondairement une baisse du cholestérol HDL).⁽²³⁾

Par ailleurs, on observe un dépôt de triglycérides dans les tissus non habituellement habilités à stocker ce genre de substrat, en particulier le foie, le muscle squelettique et même les îlots de Langerhans du pancréas.

Il existe un lien entre la stéatose hépatique et différentes anomalies rencontrées dans le SM, notamment la diminution de la clairance de l'insuline (hyperinsulinisme périphérique) et une résistance hépatique à l'insuline aboutissant à une production accrue de glucose et de Very Low Density Lipoprotein (VLDL).

De même, le dépôt de TG autour et dans les myofibrilles (cellules constituant le muscle squelettique) entraîne une résistance musculaire à l'insuline, avec donc une moindre utilisation du glucose par le muscle squelettique.

Le concept de lipotoxicité peut s'expliquer par l'hypothèse la surcharge cellulaire en acides gras et en TG des tissus.

2. Théorie endocrine et inflammatoire

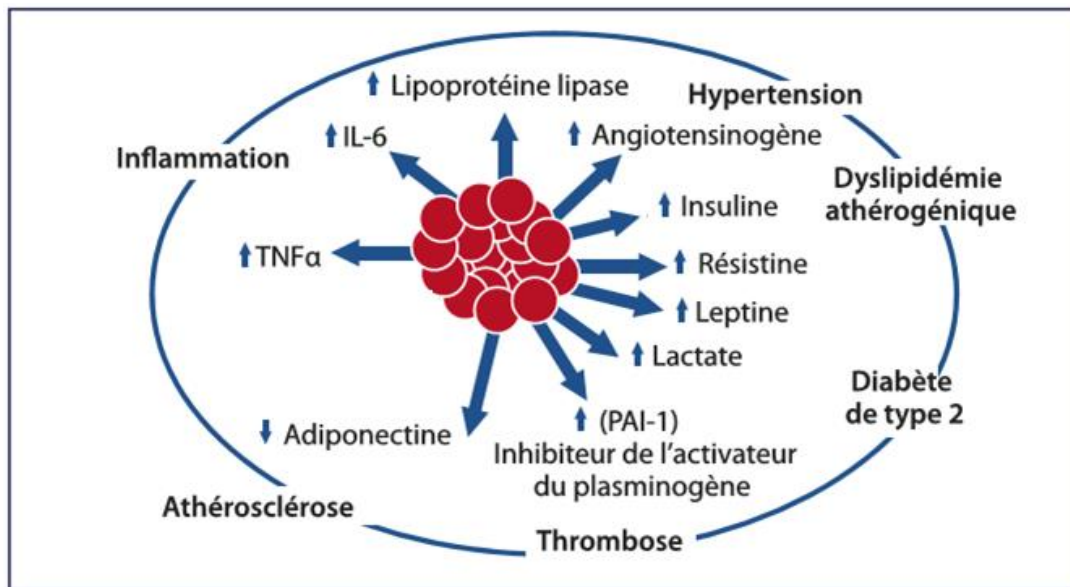


Figure 24 : Tissu adipeux, organe métaboliquement actif avec une activité endocrine et pro-inflammatoire ⁽²³⁾

Il y a une dizaine d'années, le rôle d'organe endocrine du tissu adipeux a été mis en évidence avec la découverte de la leptine (figure 1). La leptine, appelée également « hormone de la satiété », est une hormone digestive anorexigène qui régule les réserves de graisses et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété.

Des études ont démontré que les cellules graisseuses, les adipocytes, sont capables de sécréter des hormones dont certaines, notamment la résistine, contribueraient à augmenter la résistance à l'insuline.

Les taux d'adiponectine sont inversement proportionnels aux réserves de graisse de l'organisme. Quand l'adiponectine augmente, l'insulinorésistance diminue et la perte de poids est facilitée. Les taux d'adiponectine sembleraient être corrélés avec le risque de diabète de type II.

Par ailleurs, le tissu adipeux peut être colonisé par des cellules stromales capables de sécréter plusieurs substances pro-inflammatoires, dont le Tumor Necrosis Factor ($TNF \alpha$) et l'Interleukine 6 (IL-6).

Les sécrétions de leptine et de résistine augmentent en cas d'adiposité abdominale, tandis que celles de l'adiponectine diminuent. De plus, l'adiponectine est inversement associée avec

divers facteurs de risque CV. Elle est un facteur indépendant (relation inverse) de risque CV et en particulier d'infarctus du myocarde.

Enfin, les adipocytes, en particulier ceux localisés dans la graisse viscérale, peuvent également synthétiser l'angiotensinogène. Elle stimule donc le Système Rénine Angiotensine (SRA) et donc provoquer une élévation de la pression artérielle fréquemment observée chez les sujets obèses et rentrant dans la définition du SM.

Les cellules graisseuses sont également capables de synthétiser l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).⁽²³⁾

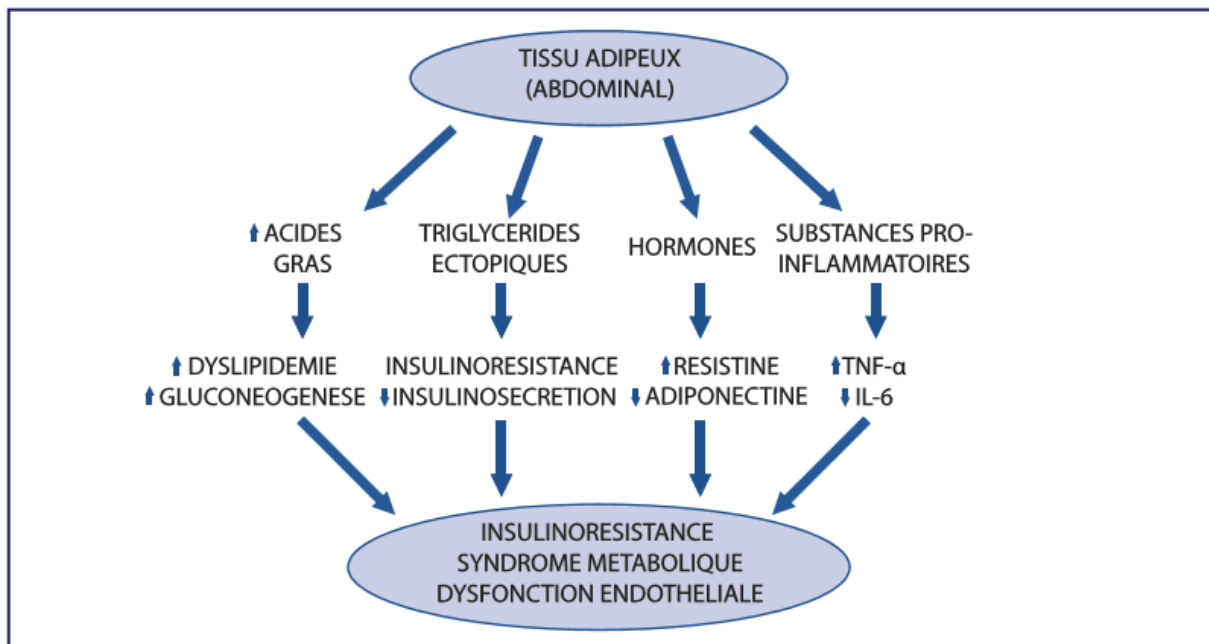


Figure 25 : Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du Syndrome Métabolique⁽²³⁾

3. Facteur de risque Cardiovasculaire

Le SM est un facteur de risque CV majeur. Il comprend une série de caractéristiques d'anomalies métaboliques qui représentent toutes, indépendamment, un facteur de risque CV.

Tout d'abord, il favorise l'athérosclérose et il est associé à des lésions angiographiques, spécialement coronaires, plus ou moins sévères.

Il favorise aussi une dysfonction endothéliale qui pourrait être responsable d'une ischémie cardiaque malgré des artères coronaires saines (phénomène également connu sous le nom de « Syndrome X cardiogénique »).⁽¹⁹⁾

Et enfin, il est associé à un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire, dont on connaît aujourd'hui la relation avec les complications de l'athérosclérose.⁽²⁷⁾

De nombreuses études ont montré que la présence d'un SM augmentait de façon plus ou moins importante le risque de MCV. L'évaluation du risque varie en fonction du type de population étudiée, du choix de la définition du SM utilisée mais aussi de la longueur du suivi de l'étude réalisée.

Dans l'étude néerlandaise Hoorn publiée en 2005 (suivi prospectif sur dix ans), le SM selon la définition du NCEP ATP III, double le risque de MCV fatales chez l'homme et le risque de MCV non mortelles chez la femme.⁽²⁸⁾

Une méta-analyse des études prospectives de 1998 à 2004 estime un risque relatif de 1,93 pour les MCV chez les sujets atteints d'un SM défini selon l'OMS contre 1,65.⁽²⁹⁾

Ceci dit, cette augmentation du risque CV n'est pas surprenant puisque les différentes composantes du SM ont chacune, individuellement, montré la survenue de complications.

Plusieurs études ont donc essayé de savoir si la définition du SM apporte une réelle valeur prédictive supplémentaire par rapport à la somme des facteurs de risques isolés présents chez un patient donné.

Il semblerait que le SM n'apporte pas de réelles informations supplémentaires par comparaison à la somme des facteurs de risques.

4. Limite du consensus

La définition du SM va inclure des patients avec des anomalies légères et/ou des valeurs légèrement au-dessus de la normale.

Il est évident qu'un sujet présentant des critères juste au-dessus des limites doit avoir un risque vasculaire moins important qu'un sujet ayant des valeurs beaucoup plus élevées, de même

qu'un patient présentant trois critères contre un patient présentant tous les critères. Cette différence a été étudiée par la Hoorn Study aux Pays Bas.

Dans sa définition actuelle, le SM n'est pas un outil précis pour quantifier le risque CV réel d'un patient. Il faudrait établir un gradient de gravité et de sévérité, qui va permettre d'estimer le risque CV.

La définition peut aussi intégrer d'autres marqueurs, susceptibles d'améliorer la valeur prédictive du risque. Par exemple, le taux de Protéine C Réactive (PCR) : trois études ont mis en évidence le taux de PCR, la présence du SM et l'incidence des événements CV. Ces études ont démontré le rôle prédictif de la PCR dans l'apparition de MCV indépendamment du SM. La PCR constitue une valeur prédictive de MCV au même titre que le SM. ⁽²⁶⁾

La combinaison d'un taux élevé de PCR et du SM doublerait le risque CV par rapport à la présence d'un seul des deux facteurs. Ainsi, la PCR serait étroitement liée avec la SM, elle permettrait d'optimiser l'estimation du risque des patients présentant un SM.

L'adiponectine, décrit précédemment, pourrait aussi constituer un critère affinant l'évaluation du risque vasculaire en présence d'un SM.

III. Epidémiologie

Le diabète de type II et l'obésité sont les deux facteurs les plus importants du développement du SM. On estime à plus de 194 millions le nombre de diabétiques dans le monde avec une estimation pour 2025 à 334 millions.

Au niveau mondial, 300 millions d'individus sont atteints d'obésité.

1. Epidémiologie selon la Fédération Internationale du Diabète

Selon les études épidémiologiques ⁽²⁶⁾ faites ces dernières années, près de 50 millions d'américains sont atteints du SM. En Europe, nous sommes de plus en plus confrontés à ce problème.

L'alimentation « fast-food » augmente de plus en plus en France, responsable de l'augmentation de la prévalence de l'obésité.

L'étude a suivi un groupe de 3 700 hommes et femmes français ayant un poids « normal ». Après six ans, 21% d'entre eux qui avaient pris au moins neuf kilos avaient développé le SM.

Les chercheurs ont mis l'accent sur l'importance de cette prise de poids et en ont conclu que plus les personnes prenaient du poids, plus le risque de développer le SM augmentait.

La France faisait partie d'un des pays où le taux de prévalence de l'obésité était le plus faible parmi les pays développés. Mais le style de vie caractérisé par une alimentation à base de plats cuisinés ou industriels, de boissons sucrées et avec peu ou pas d'activité physique tend à s'accroître au fur et à mesure des années.

2. Prévalence

La prévalence du SM dépend de la définition utilisée mais aussi de la tranche d'âge et du sexe de la population. Elle est difficile à déterminer du fait de l'existence de multiples variables, ce qui complique les analyses entre pays et continents.

Cependant, la prévalence du SM ne fait qu'augmenter dans tous les pays, y compris les pays en voie de développement, là où les problèmes de malnutrition et d'accès aux soins et à l'information médicale persistent. Ce phénomène serait dû aux changements de style de vie associés à l'industrialisation et à la migration des zones rurales vers les zones urbaines.

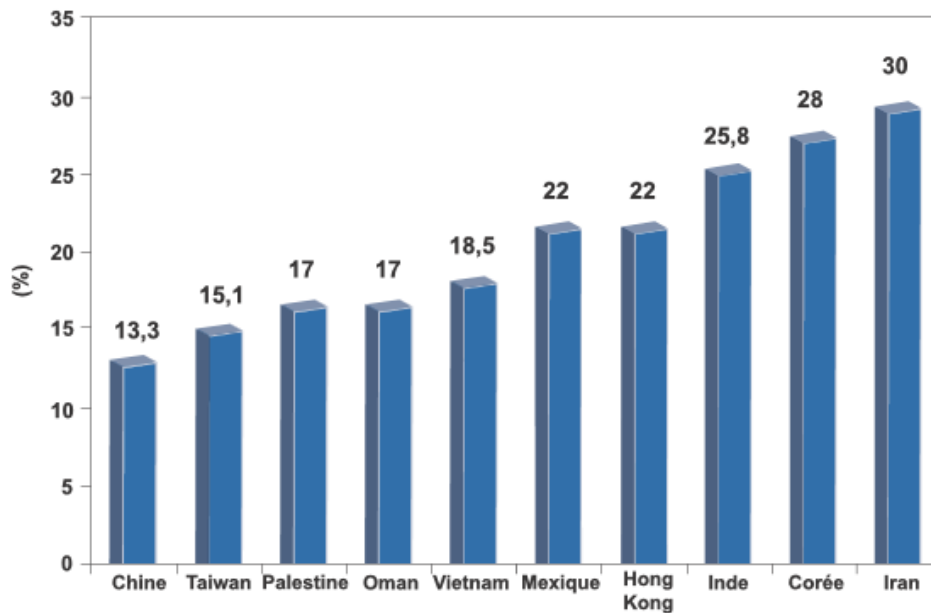


Figure 26 : Prévalence du Syndrome Métabolique dans les Pays en voie de développement selon les études de la FID

Fortement dépendante de l'âge et de la population étudiée, elle risque également de progresser avec l'allongement de l'espérance de vie.

Aux Etats-Unis, le SM touche environ 30% de la population, avec une incidence de 7% pour les 20-29 ans, qui atteint 44% pour les 60-69 ans.

En France, quelques données sont disponibles grâce aux études DESIR (Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance), MONICA.

2.1. Etude DESIR (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulinorésistance)

Cette étude utilise la définition du SM établit par la NCEP ATP III.

Cette étude comprend 2 109 hommes et 2184 femmes du centre ouest de la France âgés de 30 à 64 ans sur une période de trois ans.

La prévalence en France est deux fois plus faible qu'aux Etats-Unis : 16% chez les hommes contre 11% chez les femmes. ⁽³⁰⁾

2.2. Etude MONICA

	n (%)	Hommes		Femmes	
		Témoins	Syndrome métabolique	Témoins	Syndrome métabolique
		1 308 (75,3)	429 (24,7)	1 383 (81,2)	321 (18,8)
Classe d'âge (ans)	35-44	85,4	14,6	93,2	6,8
	45-54	74,9	25,1	82,1	17,9
	55-65	70,0	30,0	74,0	26,0
Centres	Lille	74,1	25,9	79,9	20,1
	Strasbourg	73,4	26,6	82,5	17,5
	Toulouse	82,8	17,1	88,2	11,8
Activité physique	Nulle	69,7	30,3	77,1	22,9
	Légère	74,5	25,5	82,9	17,1
	Élevée	84,2	15,8	92,9	7,1
Éducation	Primaire	65,7	34,3	71,1	28,9
	Secondaire ou technique	76,0	24,0	84,8	15,2
	Universitaire	83,6	16,4	92,8	7,2

Tableau 14: Prévalence du Syndrome Métabolique en fonction de l'âge, de la région, de l'activité physique et du niveau social ⁽³¹⁾

L'étude MONICA ⁽³¹⁾ évalue l'épidémiologie du SM dans une enquête de population de 1995 à 1998.

1 700 hommes et 1 700 femmes âgés de 35 à 64 ans ont participé à cette étude multicentrique (Lille, Strasbourg, Toulouse) en étant tirés au sort.

D'après cette étude, en France, la prévalence du SM s'élevait à 25% chez les hommes et 19% chez les femmes. Cependant, on observe une disparité nationale avec une prévalence deux fois plus élevée dans le nord de la France que dans le sud.

La prévalence du SM se place en troisième position après l'hypertension artérielle (47,8%) et l'hypercholestérolémie (37,4%) et avant l'obésité (18,1% selon l'IMC) et le diabète (8,3%).

	Hommes (%)	Femmes (%)
HTA ($\geq 140/90$ mmHg)	47,8	36,8
Hypercholestérolémie ($\geq 2,5$ g/L)	37,4	33,1
Syndrome Métabolique	22,5	18,5
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²)	18,1	17,2
Diabète (glycémie $\geq 1,26$ g/L)	8,3	5,2

Tableau 15 : Prévalence du SM et des facteurs de risques CV en France chez les sujets âgés de 35 à 64 ans ⁽³¹⁾

On constate que la prévalence du SM augmente considérablement avec l'âge chez l'homme et chez la femme.

A l'inverse, la pratique d'exercice physique diminue fortement le risque de survenue du SM. Ce qui prouve l'importance du mode de vie dans le développement de maladie métabolique mais aussi CV.

En ce qui concerne les facteurs socio-économiques, la fréquence du SM est plus basse pour les sujets ayant un niveau d'études plus élevé. Cette corrélation est due à l'influence des facteurs économiques sur les choix alimentaires, l'accessibilité aux sports de loisir et surtout aux soins.

3. Etiologie

Les causes du syndrome métabolique sont plurifactorielles. On distingue quatre grandes causes :

- Une prédisposition génétique
- L'âge et les changements hormonaux
- Le déterminisme *in utero*
- Une influence environnementale
- L'ethnicité

3.1. Prédisposition génétique

3.1.1. Théorie du « Thirfty genotype »

Au fil des années, des gènes dits « d'épargne » sont favorisés chez l'Homme pour lutter contre la famine. Ces gènes d'épargne ont joué un rôle dans les carences énergétiques. Cependant, ils jouent un rôle délétère en cas d'abondance, en facilitant le stockage énergétique et en prédisposant à l'obésité : d'où le concept du « Thirfty genotype » encore appelé génotype d'épargne. ⁽³²⁾

Environ 25% des individus de la population mondiale présentent une diminution de la sensibilité à l'insuline, indépendamment de la présence d'obésité ou de diabète.

Les causes de cette anomalie sont encore mal connues et on suppose que l'origine est polygénique. Cette prédisposition génétique s'exprime plus ou moins en fonction de l'exposition aux facteurs de risque environnementaux.

3.1.2. Polymorphisme du gène PPAR γ

Des chercheurs ont identifiés un polymorphisme dans le gène PPAR γ .⁽²³⁾ Le gène PPAR γ appartient à une famille de récepteurs de l'hormone nucléaire qui contrôle un large panel de voies métaboliques. Le polymorphisme Pro12Ala du gène PPAR γ de la séquence a permis de conclure que l'allèle Proline12 est responsable d'une augmentation modeste du risque de diabète de type II, contrairement à l'allèle Alanine12 qui joue un rôle protecteur. Cependant ce polymorphisme diffère fortement en fonction des populations étudiées.

3.2. Age et Changements hormonaux

Le risque de SM s'accroît avec l'âge. Ce phénomène s'explique par les variations de taux de stéroïdes hormonaux et par leurs changements de fonction. Par exemple, au moment de la ménopause, les variations hormonales sont associées à une hausse de l'adiposité totale et à la répartition graisseuse principalement abdominale et donc à un risque plus accru de développer le SM.

Les hormones comme la leptine, l'adiponectine et la résistine sont des régulateurs du métabolisme énergétique. L'expression de gènes de ces hormones est spécifique de chaque individu. Ainsi, les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux peuvent entraîner des phénotypes différents entre les hommes et les femmes mais aussi d'un individu à un autre.

3.3. Déterminisme *in utero*

L'étude de Neitzke ⁽³³⁾ affirme que les nourrissons nés avec un poids de naissance inférieur à 2,5 kg avaient un risque dix fois plus élevé de développer un SM par rapport aux nourrissons ayant un poids de naissance normal (théorie du phénotype d'épargne).

Ce phénomène a pour conséquence une facilitation du stockage énergétique pouvant conduire à un excès de poids et à un SM.

Cependant, les nourrissons naissant avec un poids élevé et ayant une mère diabétique ont, eux aussi, un risque important de développer un SM indépendamment de l'obésité

Des expériences sur différents modèles animaux ont permis de valider cette théorie où la malnutrition maternelle (principalement par carence protéique) et le sous-développement placentaire prédisposent à l'insulinorésistance et à un diabète sucré assimilé au diabète de type II chez l'homme.

3.4. Influence environnementale

3.4.1. Alimentation

La sédentarité et une alimentation comportant un excès de calories aggrave l'insulinorésistance en particulier dans le muscle. Il est évident que la diminution des dépenses énergétiques face à une augmentation des apports énergétiques conduira à une surcharge pondérale voire une obésité. Ceci explique la corrélation entre le SM et l'obésité, et l'importance de l'augmentation de la prévalence du syndrome au cours de ces dernières années.

3.4.2. Activité physique

Dans le cadre du SM, il a été démontré qu'une mauvaise condition physique était un indicateur aussi puissant que les critères de risque conventionnels.

L'effet protecteur de l'exercice physique contre le risque de décès précoce chez les individus atteints du SM a été clairement établi. ⁽³⁴⁾

3.4.3. Autres facteurs extrinsèques

Le stress et le tabagisme augmentent aussi le risque d'insulinorésistance. ^(35,36)

Une étude a mis en évidence que le stress au travail doublerait le risque d'apparition du SM ainsi que les maladies coronariennes.

Des chercheurs américains ont découvert que, sur 4 600 patients suivis sur une période de 15 ans, 22% des fumeurs ont développé une intolérance au glucose contre seulement 12% des non-fumeurs, qui n'ont pas été exposés à la fumée et 17% des fumeurs ayant été exposés à la fumée des autres.

Selon l'étude réalisée, les toxines présentes dans la fumée de cigarette ont un effet toxique sur le pancréas entravant donc la production d'insuline.

3.5. Ethnicité

Comme on a pu le voir précédemment, la prévalence du SM varie d'un groupe ethnique à l'autre.

D'après la définition du NCEP ATP III, la prévalence du SM était de 32% chez les adultes américains d'origine hispanique, de 22% d'origine africaine et 24% d'origine caucasienne, au niveau mondial.

De même que les effets du SM varient entre les groupes ethniques. La relation entre l'obésité et les maladies CV diffère d'un groupe ethnique à un autre.

3.6. Interaction gène-alimentation

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont liés à l'expression des gènes PPAR γ . Plusieurs études ont démontré que la variation génétique du PPAR γ influençait fortement nos réactions physiologiques en fonction des graisses alimentaires ingérées. Ceci influencerait l'apparition du diabète de type II. ⁽²³⁾

IV. Traitement et Recommandations Nutritionnelles

Compte tenu de l'hétérogénéité du SM, la prise en charge doit être multifactorielle ciblant les facteurs de risque CV et le diabète. Elle inclut un régime hygiéno-diététique en premier lieu puis une prise en charge médicamenteuse. ^(23,37)

Le SM a été introduit dans un but clinique pour diagnostiquer plus précocement des sujets à risque CV pour améliorer les mesures préventives.

1. Mesure Hygiéno-diététique

1.1. Activité physique

L'activité physique permet d'augmenter les dépenses énergétiques. L'association de sport d'endurance et de renforcement musculaire permet de limiter voire de corriger les composantes du SM, et donc de diminuer le risque de SM, en lui-même.

L'ANSES propose des recommandations, sur les activités physiques (AP) sollicitant les aptitudes cardio-respiratoire, adaptées aux différents groupes de population ⁽³⁴⁾ :

- Enfants de moins de 5 ans : minimum 3heures par jour soit 15 minutes par heure pour douze heures d'éveil
- Enfants et adolescents de 6 à 17ans : 60 minutes par jour d'AP d'intensité modérée à élevée
- Adultes : 30 minutes d'AP d'intensité modérée à élevée au moins cinq jours par semaine
- Personnes âgées de plus de 65 ans : minimum 30 minutes par jour d'AP d'intensité modérée ou 15 minutes par jour d'activité physique d'intensité élevée au moins cinq fois par semaine
- Femmes en période de grossesse : minimum 30 minutes par jour d'AP d'intensité modérée au moins trois fois par semaine associés à des exercices de renforcement musculaire adaptés une à deux fois par semaine
- Femmes ménopausées : 30 minutes d'AP d'intensité modérée à élevée au moins cinq fois par semaine, du renforcement musculaire trois fois par semaine et des étirements au moins deux à trois fois par semaine

1.2. Alimentation : Recommandations de l'ANSES

L'équilibre nutritionnel ⁽³⁸⁾ chez un adulte se compose :

- 10 à 20% de apports énergétiques en protéines
- 35 à 40% des apports énergétiques en lipides totaux
- 40 à 55% des apports énergétiques en glucides totaux avec un rapport glucides complexes-glucides simples égal à deux et un apport minimal en fibres ≥ 25 g/jour

L'apport énergétique maximal en glucide, au-delà de laquelle le risque de maladies métaboliques et CV accroit, est de 55%.

1.2.1. Recommandations d'apport en sucres

L'ANSES répartit les différents types de glucides en deux groupes :

- Sucres totaux : mono- et disaccharides, les sirops de glucose et/ou fructose qui sont digérés et/ou absorbés et métabolisés
- Amidons et dérivés digestibles de l'amidon : glucides digérés et majoritairement absorbés dans l'intestin en glucose

Les sucres totaux comprennent :

- Les sucres naturellement présents dans les aliments tels que le fructose, le glucose ou encore le saccharose (dans les fruits, les légumes) et le lactose des produits laitiers
- Les sucres ajoutés lors de la fabrication des produits alimentaires sous forme de sucres ou de manières sucrantes (miel, sirop d'agave et d'érable, les confitures...)

Le terme « sucre ajouté » concerne tous les composés qui augmentent le pourcentage de sucre d'un aliment ou d'une préparation alimentaire.

Plusieurs recommandations ont été établies en fonction des pays qui préconisent moins de 10% de l'apport énergétique total (AET) sur une base de 2 100 kcal/jour pour une femme et 2 600 kcal/jour pour un homme. Ceci correspond à 52,5 g et 65 g de sucres ajoutés, respectivement.

L'OMS propose une réduction des apports en sucres ajoutés de 5% correspondant à 26,2 g chez la femme et 32,5 g chez l'homme.

L'OMS se base sur l'équilibre énergétique de l'alimentation riche en sucres ajoutés mais aussi sur le rapport du sucre sur l'évolution du poids corporel.

L'American Heart Association requiert une limite de la consommation maximale de sucres ajoutés de 25 g/jour pour une femme ayant un apport énergétique moyen de 1 800 kcal/jour (équivalent à 5,6 % des AET) et 37,5 g/jour pour un homme ayant un apport énergétique moyen de 2 200kcal/jour (équivalent à 6,8 % des AET).

La Suisse propose une recommandation spécifique concernant la consommation de fructose avec une limite de 1g par kilogramme de poids corporel par jour, au-delà duquel le risque de surpoids et de maladie métabolique augmente.

Cependant aucune recommandation sur la valeur précise en sucres totaux pour la population n'a été établie.

Nous allons voir dans la dernière partie qu'elles sont les recommandations proposées pour la consommation de fructose.

En effet, les études actuelles ne nous permettent pas de distinguer les effets sur la santé des sucres naturellement présents dans les aliments des sucres ajoutés.

1.2.2. Recommandation en Acides Gras

Les recommandations en AG restent inchangées depuis 2011 :

- Acide α linoléique (ALA) : 1 % des AET pour les adultes en prévention des MCV
- Acide linoléique : 4 % des AET en respectant un rapport acide linoléique-ALA < 5
- Acide docohexaénoïque (DHA) : 250 mg/jour
- Acide eicosapentaénoïque (EPA) = 250 mg/jour
- Acide gras saturés (AGS) : seul le groupe des « acides laurique, myristique et palmitique » a été fixé à 8 % d'apport maximal
- Acide oléique : 15-20 % des AET

1.2.3. Recommandations en fibres

Plusieurs études ont établi les bienfaits de la consommation de fibres alimentaires sur les MCV, le diabète de type II et les cancers colorectaux et du sein pour un apport minimum de 25g/jour.

Macronutriments énergétiques	IR		AS	Niveau d'apport maximal
	Borne inférieure	Borne supérieure		
Protéines (% AET)	10	20		
Lipides (% AET)	35	40		
Acides gras saturés totaux (% AET)				12
Acides laurique + myristique+ palmitique (% AET)				8
Acide linoléique (% AET)			4	
Acide α -linoléique (% AET)			1	
EPA + DHA (mg)			500	
Glucides (% AET)	40	55		
Sucres totaux hors lactose (g)				100
Fibres (g)			30	

Intervalle de référence (IR) : « intervalle d'apports considéré comme satisfaisant pour le maintien de la population en bonne santé »

Apport satisfaisant (AS) : « apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant »

Tableau 16 : Récapitulatif des références nutritionnelles en macronutriment chez l'adulte par l'ANSES ⁽³⁸⁾

2. Approche pharmacologique

2.1. Antidiabétiques oraux

2.1.1. Metformine

La metformine améliore la sensibilité des cellules à l'insuline, la perte de poids et la diminution de la tolérance au glucose.

La metformine agit sur plusieurs mécanismes du métabolisme du glucose :

- **Diminution de la production de glucose**
- **Diminution de l'absorption de glucose au niveau intestinal**

- **Augmentation de l'absorption du glucose par les tissus utilisateurs**

Cette molécule, utilisée en première intention chez les patients diabétiques de type II et/ou obèses, diminue considérablement la morbi-mortalité CV en comparaison avec les sulfamides hypoglycémiants ou l'insuline.

2.1.2. Glitazones

Les glitazones se lient aux récepteurs PPAR γ permettant le contrôle de l'expression de certains gènes. Ils vont agir sur différents points :

- Amélioration de la sensibilité à l'insuline des sujets prédiabétiques ou non
- Réduire le risque de stéatose hépatique
- Diminution de la glycémie postprandiale
- Diminution de l'état pro-inflammatoire par diminution de la protéine C réactive
- Amélioration de la fonction endothéliale

Cependant, ils provoquent un gain de poids principalement sous-cutané ainsi qu'une rétention hydrique.

2.1.3. Autres antidiabétiques oraux

La metformine et les glitazones sont les plus adaptés car ils ont la propriété d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides agissent en tant que sécrétagogues de l'insuline d'où le risque d'hypoglycémie réactionnelle.

L'acarbose est un inhibiteur de l' α -glucosidase intestinal, il empêche donc l'hydrolyse des glucides en monosaccharides et donc leur absorption.

2.2. Médicaments contre la dyslipidémie

Le traitement des dyslipidémies est un axe majeur dans la réduction de l'incidence des MCV.

2.2.1. Fibrates

On va principalement utiliser les fibrates car ce sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR α . Ils agissent sur différents points de la dyslipidémie :

- Hypertriglycéridémie
- Taux de HDL bas
- Inflammation des parois artérielles

Une étude BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) révèle une réduction significative de 29% des cas d'infarctus du myocarde chez les patients atteints du SM traités par Bézafibrate contre ceux traités par placebo. ⁽³⁹⁾

2.2.2. Statines

Les statines peuvent également être utilisées dans le traitement des dyslipidémies. Ce sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et sont donc des hypocholestérolémiants. Elles sont principalement prescrites chez les patients diabétiques pour leur rôle de protection CV. Elles diminuent la mortalité chez les patients à haut risque de MCV, améliorent la fonction endothéliale et diminuent le stress oxydatif.

2.2.3. Autres molécules

L'acide nicotinique (ou niacine) améliorerait les taux de HDL et diminuerait les taux de TG.

La Cholestyramine (séquestrant des acides biliaires) et l'Ezetimibe (inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol) peuvent aussi contribuer au traitement du SM.

2.3. Antihypertenseurs

En cas d'obésité, une association entre différentes familles d'antihypertenseurs est nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique.

Les médicaments inhibiteurs du Système Rénine-Angiotensine (SRA), comprenant la famille des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et Inhibiteur du Récepteur l'Angiotensine II (ARAII ou sartans), ont été testés avec succès dans la réduction de l'apparition du diabète de type II chez les sujets hypertendus.

Notons que l'angiotensine II inhibe les signalisations cellulaires de l'insuline et entraîne un stress oxydatif qui aggrave l'hyperglycémie et l'athérosclérose.

D'autres antihypertenseurs peuvent néanmoins être utilisés et même parfois être associés : β -bloquants, anticalciques et diurétiques.

2.4. Médicaments agissant sur l'état pro-thrombotique et pro-inflammatoire

Pour corriger l'état pro-thrombotique et pro-inflammatoire, les patients atteints du SM peuvent être traités par des agents antiplaquettaires (aspirine à faible dose) afin de limiter le risque CV. Cependant leur utilisation reste à être confirmée.

2.5. Médicaments de l'Obésité

2.5.1. Orlistat (Xenical®)

C'est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales qui permet l'absorption des graisses. Ce médicament doit être associé à un régime hypocalorique et compléter en vitamines liposolubles.

2.5.2. Autres médicaments

Le Rimonabant, retiré du marché depuis 2008, est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type I (CB1). Il possède une activité anorexigène à court terme mais aussi à long terme, favorisant la perte de poids.

Le Saxenda® (Liraglutide 3mg) commercialisé en Europe mais pas en France, analogue du GLP 1, favoriserait la perte de poids chez les adultes.

2.6. Médicaments en développement : Agonistes PPAR

Les agonistes PPAR $\alpha\gamma$ et PPAR $\alpha\gamma\delta$ ⁽³⁹⁾ représentent une approche thérapeutique intéressante pour les patients atteints du SM.

On retrouve principalement deux molécules faisant l'objet d'étude : Muraglitazar et Tesaglitazar.

Les trois isoformes α , γ et δ des PPAR sont des facteurs de transcription sensibles aux lipides et aux AG libres. Ils ont la capacité de réguler les gènes directement impliqués dans le métabolisme lipidique (AG et les lipoprotéines) et glucidique ainsi que d'autres facteurs nucléaires impliqués dans les réactions inflammatoires et pro-thrombotiques.

Ils présentent donc un large spectre d'action et pourraient constituer un traitement prototype du SM.

Les agonistes PPAR $\alpha\gamma$ exercent des effets sur les dyslipidémies, l'insulinorésistance et l'hyperglycémie tandis que les PPAR $\alpha\gamma\delta$ renforceraient, en plus, les propriétés hypolipémiantes de l'action des PPAR α et amélioreraient l'excès pondéral grâce à l'activation de PPAR δ (figure 27).

Leur effet sur l'augmentation de l'énergie musculaire et sur la diminution de la masse grasse reste cependant à vérifier.

Ces molécules pourraient agir sur plusieurs composants du SM et éviter les interactions médicamenteuses causées par l'association de plusieurs classes pharmacologiques.

Aujourd'hui aucune molécule n'est encore commercialisée.

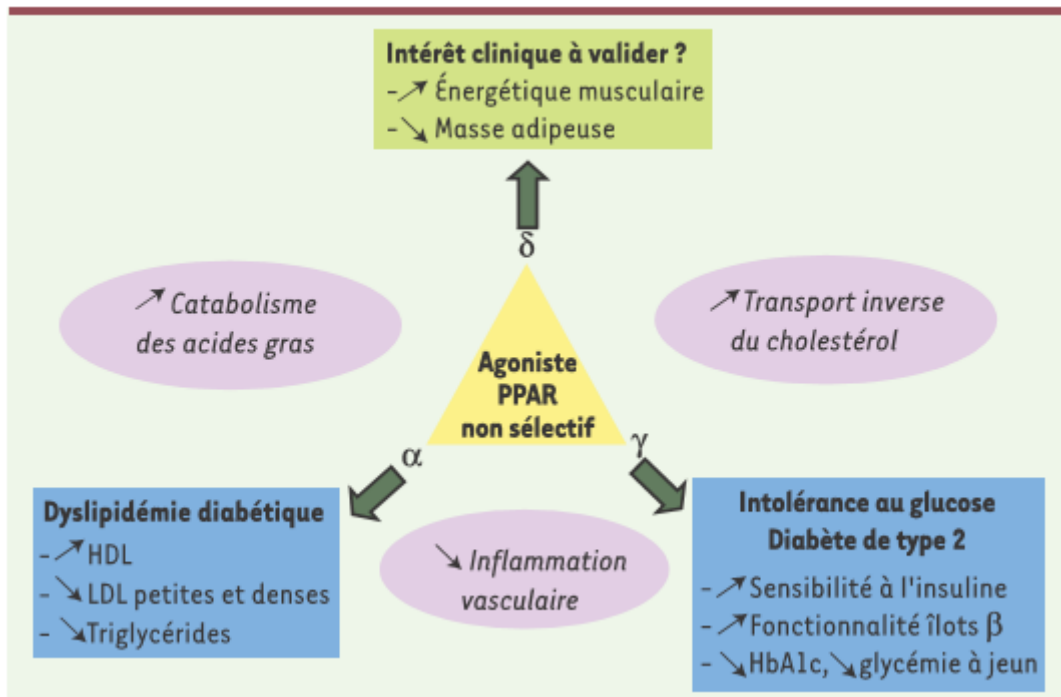


Figure 27 : Agoniste PPAR $\alpha\gamma\delta$: Une triade complète pour traiter les facteurs de risque du Syndrome Métabolique ⁽³⁹⁾

L'ensemble de la prise en charge du SM est récapitulée dans les deux figures 28 et 29 qui démontrent également l'importance des règles hygiéno-diététiques dans la prise en charge de ce syndrome, complétée par une prise en charge thérapeutique.

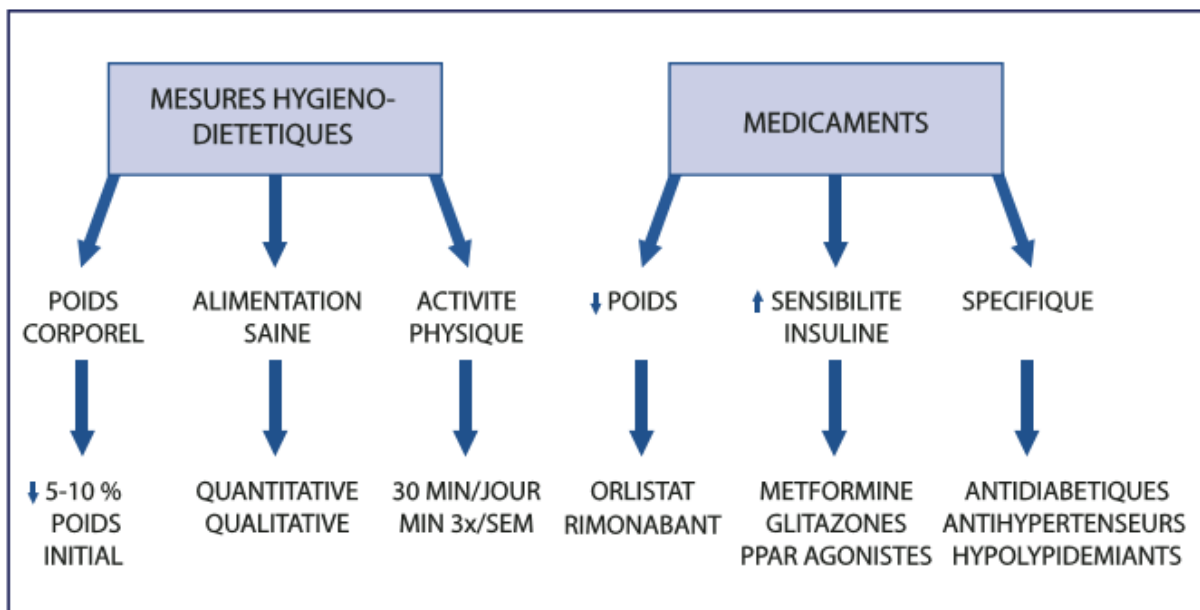


Figure 28 : Récapitulatif de la Prise en charge du Syndrome Métabolique ⁽²³⁾

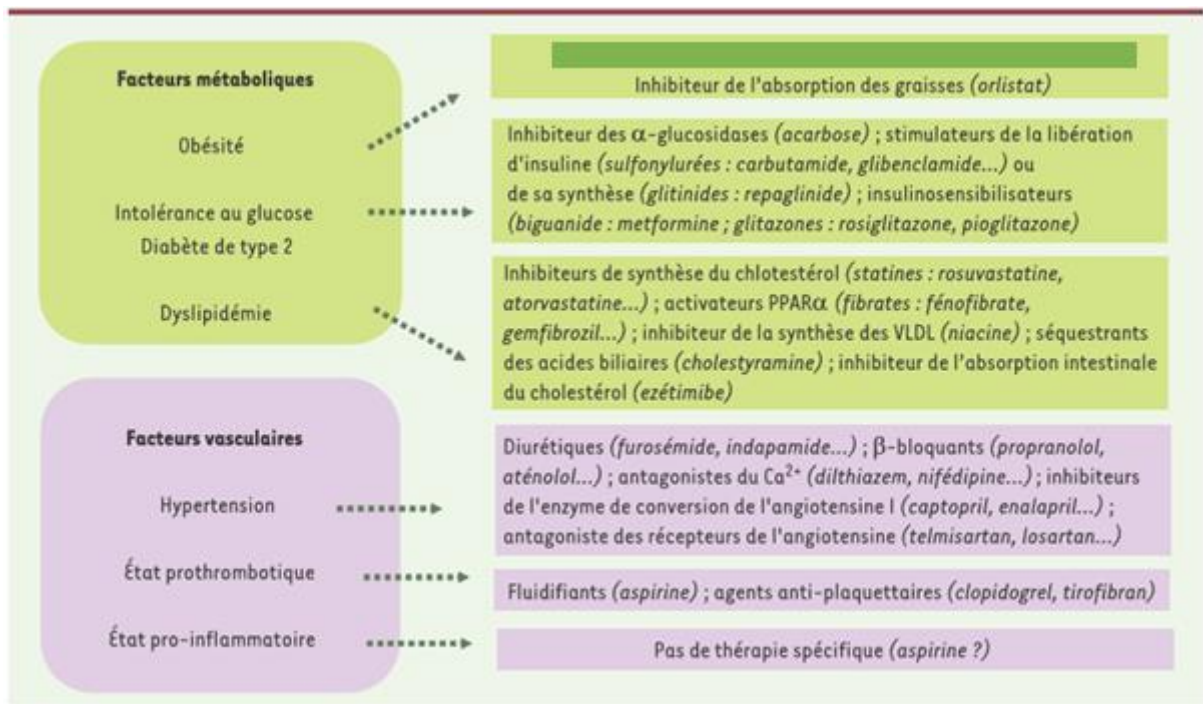


Figure 29 : Composants du Syndrome Métabolique et Traitements Médicamenteux ⁽³⁹⁾

CONCLUSION

L'augmentation parallèle du diabète et des MCV constitue un risque majeur et croissant pour la santé au niveau mondial.

Le diagnostic des patients atteints du SM et des personnes à risque permettra une prise en charge précoce et une diminution des complications.

La consommation d'aliments riches en graisse et de boissons sucrées ainsi que la diminution de l'activité physique sont en augmentation. Ce processus tend à provoquer une hausse considérable du nombre de sujets atteints du SM dans toutes les tranches d'âge.

Après un rappel biochimique sur le métabolisme glucidique, nous allons voir dans une troisième partie, si la consommation spécifique du fructose peut être responsable du développement du SM et/ou de l'augmentation du risque de son développement ainsi que les voies métaboliques impliquées.

PARTIE III : LA CONSOMMATION DE FRUCTOSE : CONSEQUENCES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE

Comme on vient de le voir dans le premier chapitre, le fructose, par sa fonction cétone, présente des particularités métaboliques différentes du glucose et donc des conséquences métaboliques et physiologiques différentes.

De ce fait, nous allons essayer de comprendre pourquoi le fructose est accusé de favoriser le développement du SM, quels sont les mécanismes métaboliques impliqués et surtout s'il est réellement responsable de l'augmentation de la prévalence du SM.

Nous avons utilisé les données recueillies par le groupe de travail de l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) publiées en décembre 2016 ainsi que les travaux effectués par le Professeur Luc TAPPY et son équipe.

I. Effets du fructose sur le poids corporel

Nous savons que l'augmentation de la consommation des sucres totaux, supérieure aux AE recommandés, a des effets délétères sur l'organisme et favorise l'obésité et le diabète.

Avec les données de différentes études, le groupe de travail de l'ANSES a essayé de déterminer si le fructose pouvait être la cause de l'obésité et/ou si celui-ci y contribuait fortement par rapport au glucose.

1. Métabolisme de base et Thermogénèse

Les tableaux 17 et 18 nous permettent de savoir si la consommation de fructose modifie le métabolisme de base et la thermogénèse. Le métabolisme de base est la dépense énergétique nécessaire au fonctionnement de l'organisme. La thermogénèse est la production d'énergie suite à une prise alimentaire, c'est la transformation des aliments en énergie utilisable par l'organisme.

Référence	Sujets	Intervention	BMR avant l'intervention (kcal/min)	BMR après l'intervention (kcal/min)	Variation (%)
(McDevitt <i>et al.</i> , 2000)	8 F de poids normal	50 % d'apports énergétique en excès sous forme de fructose pendant 4 j	0,96	0,98	2,60
	5 F en surpoids		1,06	1,07	0,69
	8 F de poids normal	50 % d'apports énergétique en excès sous forme de saccharose pendant 4 j	0,96	0,96	0,19
	5 F en surpoids		1,06	1,06	-0,27
	8 F de poids normal	50 % d'apports énergétique en excès sous forme de glucose pendant 4 j	0,96	1,00	3,95
(Le <i>et al.</i> , 2006)	7 H de poids normal	1,5 g fructose/j en excès d'apport pendant 4 sem.	1,02	0,98	-3,92
(Abdel-Sayed <i>et al.</i> , 2008)	6 H de poids normal	3 g fructose/kg p.c./j en excès d'apport pendant 7 j	0,93	0,93	0,00
(Ngo Sock <i>et al.</i> , 2010)	11 H de poids normal	3 g fructose/kg p.c./j en excès d'apport pendant 7 j	0,99	1,00	0,97
		3 g glucose/kg p.c./j en excès d'apport pendant 7 j	0,99	1,01	2,17
(Le <i>et al.</i> , 2009)	8 H de poids normal	3 g fructose/kg p.c./j en excès d'apport pendant 7 j	0,95	0,95	0,00
	16 H de poids normal et antécédents familiaux de diabète de type 2	3 g fructose/kg p.c./j en excès d'apport pendant 7 j	0,98	0,99	1,02
(Cox <i>et al.</i> , 2012)	9 H et 7 F en surpoids	25 % de l'AET sous forme de fructose, et régime ad libitum pendant 8 sem	1,19	1,10	-7,56
	7 H et 8 F en surpoids	25 % de l'AET sous forme de glucose, et régime ad libitum pendant 8 sem	1,17	1,15	-1,71

BMR : basal metabolic rate

Tableau 17 : Effets du fructose ou du glucose sur le métabolisme de base ⁽¹⁾

Les études d'intervention ont été effectuées sur des hommes et des femmes de poids normal (8 études) et en surpoids (4 études). Elles consistent à augmenter les apports en fructose, en glucose ou en saccharose jusqu'à 3g/kg de poids corporel par jour ou jusqu'à 25 et 50% de l'AET (tableau 17).

On constate que les variations du métabolisme de base (BMR) sont très faibles.

Référence	Sujets	Repas test	Thermogénèse du fructose (% E)	Thermogénèse du glucose (% E)	Th gluc/Th fruc (%)	p de tendance linéaire
(Sharief et Macdonald, 1982)	6 H de poids normal	5 g saccharose ou glucose/kg p.c.	4,0	2,6	154	NS
(Tappy <i>et al.</i> , 1986)	6 H et 4 F de poids normal	75 g fructose ou glucose pur	10,2	6,5	157	< 0,05
(Simonson <i>et al.</i> , 1988)	5 H et 4 F de poids normal	75 g fructose ou glucose pur	9,4	6,0	157	NS
	5 H et 4 F âgés de poids normal		10,3	3,4	303	< 0,05
	2 H et 7 F obèses		8,6	2,6	331	<0,05
(Schwarz <i>et al.</i> , 1989)	10 H et 10 F de poids normal	75 g fructose ou glucose dans un repas test	12,4	10,7	116	<0,01
(Schwarz <i>et al.</i> , 1992)	23 F de poids normal	75 g fructose ou glucose dans un repas test	10,2	8,4	121	<0,01
(Martines <i>et al.</i> , 1994)	6 H de poids normal	1 g fructose ou glucose/kg p.c.	11,2	10,7	105	NS
(Fukagawa <i>et al.</i> , 1995)	6 F et 2 H de poids normal	75 g fructose ou glucose pur	9,4	8,1	116	NS
	4 H et 4 F de poids normal		7,7	6,5	118	NS
(Blaak et Saris, 1996)	10 H de poids normal	75 g fructose ou glucose pur	11,1	8,0	139	<0,017
	10 H de poids normal	75 g fructose ou glucose pur	11,4	8,0	143	<0,017
(Van Gaal <i>et al.</i> , 1999)	13 F obèses	100 g fructose ou glucose pur	6,8	4,5	152	<0,006
Moyenne			9,4	6,6	162	
Intervalle			(4-12,4)	(2,6-10,7)	(105-157)	

H : homme
F : femme
NS : non significatif
E : dépense énergétique

Tableau 18 : Thermogénèse du fructose et du glucose après une prise alimentaire contrôlée ⁽¹⁾

L'étude de la thermogénèse fait intervenir principalement des petites cohortes de sujets de poids normal, alimentés par un repas contenant, pour la majorité des études répertoriées, 75g de fructose ou de glucose pur. La dépense énergétique normale due à la consommation de glucide est d'environ 10%.

Le tableau 18 nous permet de constater que la thermogénèse de l'ingestion de fructose et de glucose est peu modifiée.

Conclusion

On conclut que ni le fructose ni le glucose ne modifient de manière significative le métabolisme de base et la thermogénèse dans le cadre d'une alimentation enrichie en fructose, glucose ou saccharose.

Ces deux paramètres permettent d'évaluer les dépenses énergétiques dues à la consommation d'un aliment. Le fructose ne modifie pas la dépense énergétique provoqué par son ingestion.

2. Etudes prospectives sur la consommation des boissons sucrées

Référence	Population	Méthode de recueil des consommations	Durée	Résultats sur le poids	Autres facteurs associés au gain de poids
(Palmer <i>et al.</i> , 2008)	43 960 F afro-américaines	Questionnaire de fréquence	6 ans	Consommation de boissons sucrées associée au gain de poids	Augmentation de l'incidence du diabète
(Stokey <i>et al.</i> , 2008)	173 F pré ménopausées en surpoids	3 rappels de 24 h	1 an	Substitution des boissons sucrées par de l'eau associée à une perte de poids liée à une réduction de l'AE	
(Chen <i>et al.</i> , 2009)	810 H et F en phase de pré hypertension ou en stade 1 d'hypertension	2 rappels de 24 h	18 mois	Réduction des boissons sucrées associée à une perte de poids, effet plus significatif qu'avec une réduction de l'AE par des vecteurs solides	
(Mozaffarian <i>et al.</i> , 2011)	120 877 H et F	Questionnaire de fréquence	4 ans	Augmentation de la consommation de boissons sucrées associée à un gain de poids sur le long terme	Association positive avec les consommations de chips, de pomme de terre, de viande rouge Association inverse avec les consommations de légumes, de céréales complètes, de fruits, d'oléagineux et de yaourts
(Barone Gibbs <i>et al.</i> , 2012)	481 F ménopausées, obèses ou en surpoids	Questionnaire de fréquence	4 ans	Diminution de la consommation de boissons sucrées associée à une perte de poids	Perte de poids associée à une diminution de consommation d'aliments frits et de desserts et une augmentation de la consommation de poisson et de fruits et légumes après 48 mois
(de Koning <i>et al.</i> , 2012)	42 883 H	Questionnaire de fréquence	22 ans	Augmentation de la consommation de boissons sucrées associée à un gain de poids sur le long terme	
(Pan <i>et al.</i> , 2013)	50 013 F de plus de 40 ans	Questionnaire de fréquence	4 ans	Substitution des boissons sucrées et des jus de fruits par de l'eau associée à une moindre prise de poids	
(Bes-Rastrollo <i>et al.</i> , 2006)	7 194 H et F	Questionnaire de fréquence	2,5 ans	Consommation de boissons sucrées associée à un gain de poids sur le long terme chez les sujets ayant pris du poids pendant les 5 ans précédents	Association positive avec les aliments marqueurs d'une alimentation type restauration rapide (pizzas, hamburgers)

Tableau 19 : Etudes Prospectives ayant évalué l'effet des sucres sur le poids chez l'adulte ⁽¹⁾

Les études prospectives répertoriées sur le tableau 19, durant de 18 mois jusqu'à 22 ans, ont été réalisées chez des femmes afro-américaines, des femmes ménopausées obèse ou en surpoids, des sujets hypertendus, des individus de plus de 40 ans, et des hommes et des femmes non caractérisés. Elles représentent un grand nombre de sujets, de 481 jusqu'à 120 877 individus pour la plus grande étude.

Ces données recueillies ne nous permettent pas de savoir si la prise de poids, associée à la consommation de boissons sucrées, est due à un excès d'AE et/ou une consommation élevée en fructose.

L'étude de Sievenpiper et son équipe analyse l'effet de la consommation du fructose dans le cadre d'une alimentation isocalorique et hypercalorique. ⁽⁴¹⁾

Trente et un essais isocaloriques comprenant 637 participants (majorité d'hommes de 28 à 54 ans) ont été effectués chez des patients diabétiques, en surpoids, obèses et sujets de poids normal. Dix essais hypercaloriques comprenant 119 participants (majorité d'hommes de 24 à

28ans) ont été effectués chez des patients obèses, en surpoids et de poids normal. Ces études conduisent à la conclusion qu'une alimentation isocalorique en fructose n'entraîne pas de gain pondéral par rapport aux autres sucres, tandis qu'une alimentation hypercalorique de fructose, 104 à 250 g/jour, conduit à une augmentation du poids corporel sans différence notable avec les autres sucres.

Conclusion de l'effet de fructose sur le gain pondéral

Les sucres n'augmentent ni la thermogénèse ni le métabolisme de base de l'organisme. Lorsque l'alimentation reste iso énergétique, c'est-à-dire que les AET correspondent au besoin énergétique de l'organisme, le fructose et les autres sucres ne modifient pas le poids.

Le groupe de travail de l'ANSES a donc conclu que les modifications pondérales observées seraient donc secondaires à une surconsommation énergétique associée au glucose et/ou fructose.

II. Effets du fructose sur les lipides sanguins et la répartition graisseuse

La voie de la lipogénèse *de novo* induite par une consommation de fructose représente un petit pourcentage du métabolisme du fructose (inférieur à 10-15%) (figure 17).

Dans cette partie, nous allons déterminer si cette voie métabolique est davantage stimulée par un excès de la consommation de fructose et si elle induit une répartition graisseuse spécifique.

1. Effets du fructose sur les lipides sanguins

L'étude transversale de Welsh (6 113 adultes américains ayant des apports caloriques en boissons sucrées différentes pendant sept ans) et prospective « Cardia » (2 774 adultes sur une période de vingt ans) ont démontré une relation entre la consommation de boissons sucrées riches en fructose et l'augmentation de la concentration des TG.^(42,43)

Référence	Sujets	Durée	Intervention	Témoin	Mesure	Principaux résultats
(Teff <i>et al.</i> , 2004)	12 F de poids normal	24 h	Fructose 30 % AET (boisson sucrée au HFCS)	Glucose 30 % AET (boisson sucrée au glucose)	TG sanguins, profils hormonaux, index HOMA	Fructose associé à une augmentation des TG post-prandiaux. Effet plus significatif chez les sujets insulino-résistants
(Teff <i>et al.</i> , 2009)	9 H et 8 F obèses	24 h	Fructose 30 % AET (boisson sucrée au HFCS)	Glucose 30 % AET (boisson sucrée au glucose)	TG sanguins, profils hormonaux, index HOMA	Fructose associé à une augmentation des TG post-prandiaux. Effet plus significatif chez les sujets insulino-résistants
(Stanhope <i>et al.</i> , 2008)	7 H de poids normal	24 h	Saccharose HFCS Fructose Glucose		TG sanguins, apoB, cholestérol LDL à jeun	Augmentation des TG associée à HFCS mais pas avec fructose ou saccharose. Glycémie et insulïnémie plus basses avec fructose. Pas de différence de taux de leptine ou ghréline.
(Stanhope <i>et al.</i> , 2011)	48 sujets de poids normal et en surpoids	12 j	Fructose ou HFCS 25 % AET	Glucose 25 % AET	TG sanguins, apoB, cholestérol LDL à jeun	Glucose associé à une diminution des TG (ASC), apoB, cholestérol LDL à jeun. Fructose et HFCS associés à une augmentation des TG (ASC), apoB, cholestérol LDL post-prandiaux.
(Swarbrick <i>et al.</i> , 2008)	34 sujets en surpoids	10 sem	Fructose 25 % AET	Glucose 25 % AET	TG sanguins, apoB	Fructose associé à une augmentation des TG post-prandiaux et du taux d'apoB à jeun
(Maersk <i>et al.</i> , 2012)	47 sujets en surpoids	6 m	1L/j de soda sucré	1L/j de soda édulcoré, ou de lait écrémé ou d'eau	TG, cholestérol	Soda sucré associé à une augmentation des TG et du cholestérol total. Pas de différence pour le cholestérol HDL, la glycémie, l'insulïnémie et l'index HOMA.
(Stanhope <i>et al.</i> , 2009)	32 sujets en surpoids	10 sem	Fructose 25 % AET	Glucose 25 % AET	TG, cholestérol, activité de la lipoprotéine lipase (LPL)	Fructose associé avec une augmentation des TG totaux, du cholestérol total, du cholestérol HDL, des LDL petites et denses, des LDL oxydées, et une diminution de l'activité de la LPL. Pas de différence des TG à jeun.
(Silberner <i>et al.</i> , 2011)	20 sujets de poids normal	4 sem	Fructose 150 g ajoutés à une alimentation <i>ad libitum</i>	Glucose 150 g ajoutés à une alimentation <i>ad libitum</i>	TG, cholestérol	Fructose associé à une augmentation des TG à jeun. Pas de différence pour le cholestérol, l'insulïnémie et la glycémie.
(Sobrecases <i>et al.</i> , 2010)	30 H de poids normal	4-7 j	Fructose 3,5 g/kg de masse maigre/j	Acides gras saturés (AGS) 30 % AET	TG à jeun	Fructose associé à une augmentation des TG à jeun. AGS associés à une diminution des TG par rapport au statut pré-intervention.
(Raben <i>et al.</i> , 2011)	23 sujets en surpoids	10 sem	Saccharose 2 g/kg/j dans des aliments et des boissons	Boissons édulcorées	TG à jeun et post-prandiaux	Saccharose associé à une augmentation des TG à jeun et post-prandiaux et du poids corporel.
(Faeh <i>et al.</i> , 2005)	7 H de poids normal	6 j	Fructose 3 g/kg/j	Pré-intervention	TG à jeun	Fructose associé à une augmentation des TG à jeun.
(Le <i>et al.</i> , 2006)	7 H de poids normal	6 j et 28 j	Fructose 1,5 g/kg/j	Pré-intervention	TG à jeun	Fructose associé à une augmentation des TG à jeun. Pas de différence entre les jours 6 et 28.

(Le <i>et al.</i> , 2009)	8 H de poids normal 8 enfants de poids normal avec antécédents familiaux de DT2	6 j	Fructose 3,5 g/kg/j	Pré-intervention	TG à jeun	Fructose associé à une augmentation des TG à jeun
(Theytaz <i>et al.</i> , 2012)	9 H de poids normal	6 j	Fructose 3 g/kg/j	Pré-intervention	TG à jeun	Fructose associé à une augmentation des TG à jeun
(Ngo Sock <i>et al.</i> , 2010)	11 H de poids normal	6 j	Fructose 3,5 g/kg masse maigre/j	Glucose 3,5 g/kg masse maigre/j	TG, cholestérol	Augmentation des VLDL similaire avec glucose et fructose Pas d'effet sur le cholestérol HDL Augmentation des TG avec fructose mais pas avec glucose
(Couchepin <i>et al.</i> , 2008)	8 H de poids normal 8 F de poids normal pré-ménopausées	6 j	Fructose 3,5 g/kg/j	Pré-intervention	TG à jeun	Augmentation des TG à jeun Pas de différence entre hommes et femmes
(Egli <i>et al.</i> , 2013)	8 H et F de poids normal	6 j	Fructose 30 % AET+ exercice physique (AP) Fructose 30 % AET sans AP	Alimentation pauvre en fructose et sans AP	TG à jeun et post-prandiaux	Fructose associé à une augmentation des TG Effet préventif de l'AP sur la dyslipidémie induite par le fructose

Tableau 20 : Etudes des sucres sur les lipides ⁽¹⁾

Dans le tableau 20, l'administration aiguë de fructose pur (> 1,5g/kg/jour) provoque une augmentation progressive des TG après 4 à 6 heures. L'étude de Teff *et al.* (2004 et 2009) démontre qu'un repas standardisé contenant des lipides auquel on ajoute une quantité de fructose ou de HFCS par les boissons sucrées, entraîne une hypertriglycémie plus importante qu'avec le glucose. Cet effet est d'autant plus observé chez les sujets insulino-résistants.

L'étude de Stanhope *et al.* inclut 48 adultes de 18 à 40 ans sur une période de douze jours. Elle compare l'administration du glucose (à raison de 25% des AET) à celle du fructose dans les mêmes proportions ou des HFCS et conclut de la culpabilité du fructose et des HFCS dans l'augmentation des TG sanguins, des apolipoprotéines B et des LDL postprandiaux. ⁽⁴⁴⁾

L'étude de Maersk *et al.*, incluant 47 sujets en surpoids sur une période de six mois, confirme que l'accroissement de la consommation de boissons sucrées (un litre de soda par jour) est corrélé à une augmentation de la concentration des TG sanguin et de ce fait à une augmentation des risques CV et métaboliques. ⁽⁴⁵⁾

La méta-analyse de Sievenpiper ⁽⁴⁶⁾ comporte seize études de 236 patients où les glucides alimentaires sont substitués par du fructose pur chez les diabétiques de type I et II.

La dose quotidienne de fructose administrée variait entre 20 et 160 g/jour et la durée de l'observation était de 7 jours à 52 semaines. Cette méta-analyse conclut que le fructose serait

responsable de l'hypertriglycémie et de l'hypercholestérolémie, pour des doses supérieures à 60g/jour chez les sujets diabétiques.

La méta-analyse de Livesey ⁽⁴⁷⁾ comprend 972 sujets âgés de 10 à 63 ans dont 551 hommes et 461 femmes. Elle représente 60 études où on administre du fructose chez des sujets sains, des patients obèses et diabétiques. Pour des valeurs journalières de fructose inférieures à 100 g/jour, on n'a aucune augmentation notable des TG.

Les données recueillies par le groupe de travail de l'ANSES permet de constater qu'après une consommation élevée de fructose (en comparaison avec une consommation de glucose équivalente), le taux de TG augmente de manière significative à jeun et en postprandial.

Cependant cette hypertriglycémie est corrélée avec un AE en fructose de 25 à 30% ou un apport équivalent à 2-3g/kg de poids corporel par jour.

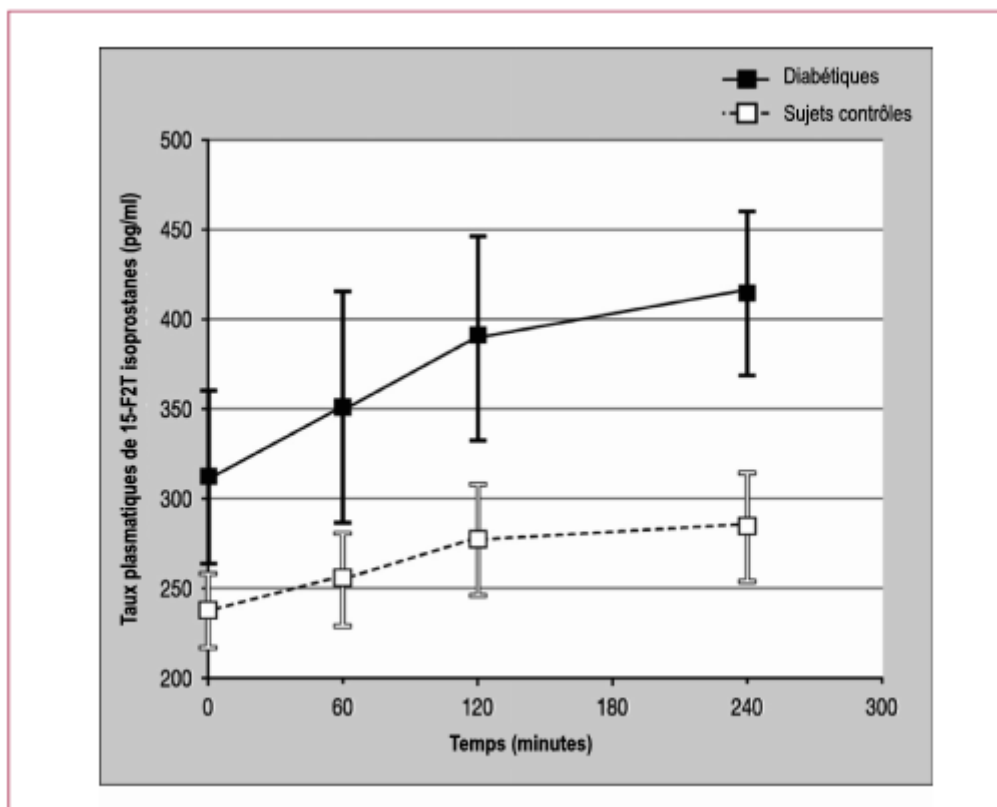


Figure 30 : Modification du 15-F2T isoprostane pendant une charge de fructose chez six patients diabétiques et six patients contrôles ⁽⁴⁸⁾

Dans cette étude effectuée chez des patients diabétiques ayant reçu une charge de fructose, l'isoprostane a été mesuré. L'isoprostane est un marqueur de la peroxydation lipidique. Celui-ci est issu de la peroxydation de l'acide arachidonique uniquement sous l'effet des radicaux libres. L'étude nous indique que le taux d'isoprostane est plus élevé chez les sujets diabétiques mais surtout qu'il augmente au fur et à mesure de l'ingestion du fructose. En effet, la consommation de fructose induit une augmentation des taux plasmatiques de triglycérides dans le sang, ce qui favorise l'oxydation des lipides par les radicaux libres. ⁽⁹⁾

2. Effets du fructose sur la répartition graisseuse

L'étude de Maersk ⁽⁴⁵⁾ analyse les effets de la consommation d'un litre de boissons de nature différentes (soda sucré au saccharose, soda édulcoré à l'aspartame, lait ou eau). Cette étude se poursuit pendant six semaines chez 47 sujets obèses ou en surpoids. La masse grasse viscérale était significativement augmentée dans les groupes consommant les boissons sucrées.

L'étude de Stanhope ⁽⁴⁹⁾ cité auparavant a analysé les effets d'une suralimentation en fructose ou en glucose, à hauteur de 25% des AET, pendant dix semaines, sans différence de gain de poids entre les deux oses. Cependant, cette étude montre une augmentation du volume viscéral avec le fructose (+ 8,6% ± 3%) mais pas avec le glucose (+ 4.6% ± 2,1%). Cette tendance à développer la masse viscérale par le fructose n'était observée que chez les hommes.

Conclusion

L'hypothèse selon laquelle le fructose augmenterait la masse grasse viscérale, doit être confirmée par des recherches complémentaires et des études supplémentaires pour déterminer le mécanisme métabolique, encore mal connu aujourd'hui.

III. Effets du fructose sur les lipides intrahépatiques

Référence	Type d'étude	Sujets	Durée	Intervention	Témoin	Mesure	Principaux résultats
(Abdelmalek <i>et al.</i> , 2010)	Rétrospective	427 sujets de l'étude NASH				Apport de fructose	Apports associés à un stade de stéatose moins avancé mais à un stade de fibrose plus avancé
(Maersk <i>et al.</i> , 2012)	RCT	47 H et f en surpoids	6 m	1L/j de soda sucré au saccharose	1L/j de soda édulcoré ou lait écrémé ou eau	Graisses intrahépatique (GIH)	Soda sucré associé à une augmentation des GIH, pas d'augmentation avec les autres boissons Le groupe soda sucré présentait des valeurs de GIH inférieures aux autres groupes à l'inclusion
(Faeh <i>et al.</i> , 2005)	RCT	7 H de poids normal	6 j	Fructose 3 g/kg/j	Pré-intervention	Lipogénèse hépatique <i>de novo</i> (LHDN)	Fructose associé à une augmentation de la LHDN Pas de mesure des GIH
(Le <i>et al.</i> , 2006)	RCT	7 H de poids normal	6 et 28 j	Fructose 1,5 g/kg/j	Pré-intervention	GIH	Pas d'effet sur les GIH
(Le <i>et al.</i> , 2009)	RCT	7 H de poids normal	7 j	Fructose 3,5 g/kg masse maigre/j	Pré-intervention	GIH	Fructose associé à une augmentation des GIH
(Theytaz <i>et al.</i> , 2012)	RCT	9 H de poids normal	6 j	Fructose 3 g/kg/j Mélange de 5 acides aminés 6,77 g 3 fois/j	Pré-intervention	GIH	Fructose associé à une augmentation des GIH, à la LHDN et à la sécrétion de VLDL Acides aminés associés à une diminution des GIH
(Ngo Sock <i>et al.</i> , 2010)	RCT	11 H de poids normal	7 j	Fructose 3,5 g/kg masse maigre/j	Glucose 3,5 g/kg masse maigre/j	GIH	Glucose et fructose associés à une augmentation des GIH pas de différence d'effet entre fructose et glucose
(Stanhope <i>et al.</i> , 2009)	RCT	32 sujets en surpoids	10 s	Fructose 25 % AET, alimentation <i>ad libitum</i> pendant 8 sem puis alimentation de maintien de poids pendant 2 sem	Glucose 25 % AET	LHDN	Fructose associé à une augmentation de la LHDN Pas de différence entre glucose et fructose GIH non mesurées
(Silbernagel <i>et al.</i> , 2011)	RCT	20 sujets de poids normal	4 sem	Fructose 150 g/j d alimentation <i>ad libitum</i>	Glucose 150 g/j	GIH	Pas d'effet sur les GIH Pas de différence entre glucose et fructose
(Lecoultrre <i>et al.</i> , 2013)	RCT	55 H de poids normal	6-7 j	Fructose 1,5 ou 3 ou 4 g/kg/j	Glucose 3 g/kg/j ou AGS 30 % AET	GIH Sensibilité hépatique à l'insuline	3 et 4 g fructose/kg/j associés à une augmentation des GIH Pas de différence entre fructose et glucose ou entre fructose et AGS après ajustement sur l'AET Fructose et glucose associés à une diminution de la sensibilité à l'insuline

NASH : Nonalcoholic steatohepatitis (stéatohépatite non-alcoolique)
NAFLD : Non-alcoholic fatty liver disease (stéatose hépatique non alcoolique)
GIH : graisse intra-hépatique

Tableau 21 : Effets du fructose sur les lipides intrahépatiques ⁽¹⁾

Le tableau 21 comportant des études effectuées chez des sujets de poids normal et en surpoids

L'étude de Maersk *et al.* effectuée chez 47 sujets en surpoids pendant six mois, conclut que la consommation d'un litre de soda riche en saccharose, en comparaison avec un litre de soda édulcoré, lait écrémé ou eau, est associée une augmentation des lipides intrahépatiques. ⁽¹²⁾

Les quatre études du tableau 21, Ngo Sock *et al.* ⁽⁵⁶⁾, Stanhope *et al.* ⁽⁴⁹⁾, Silbernagel *et al.* ⁽⁵⁸⁾ et Lecoultrre ⁽⁵⁷⁾ compare l'administration du fructose à différentes doses à celle du glucose. Elles concluent que le même effet est observé à court terme pour une consommation similaire de glucose et d'acides gras.

Ces effets sont observés à des doses quotidiennes dépassant 1,5 g/kg de poids corporel par jour dans le cadre d'une alimentation hypercalorique. ↑

Conclusion

Les données et études actuelles ne permettent pas d'affirmer que l'excès de fructose serait le seul sucre et le seul nutriment responsable de l'augmentation de graisses intrahépatiques.

IV. Effets du fructose sur l'Uricémie

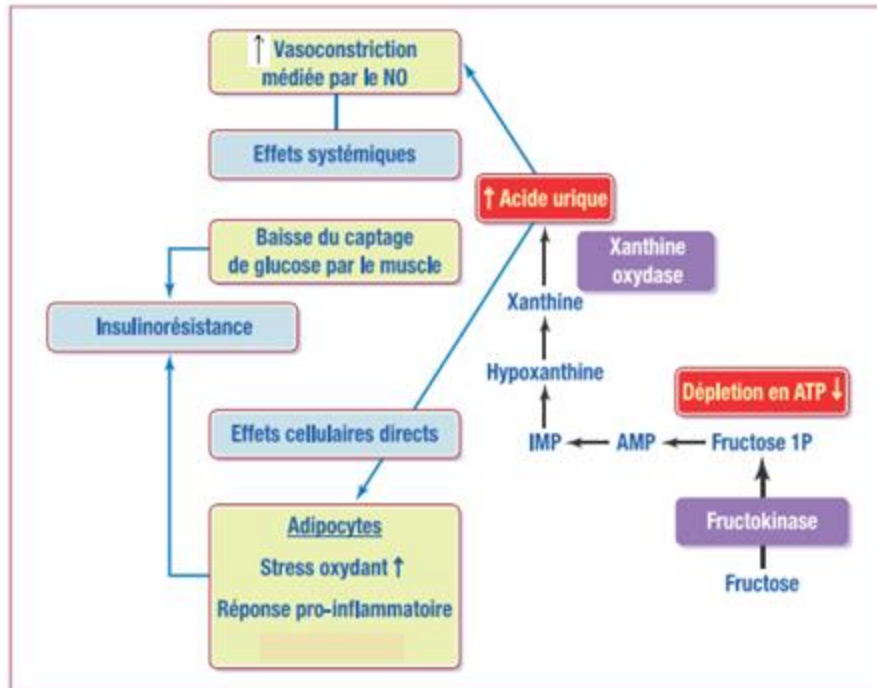


Figure 31 : Conséquences de l'hyperuricémie dues à un excès de fructose ⁽⁹⁾

L'apport excessive de fructose augmente la consommation d'ATP nécessaire à la phosphorylation du fructose en F1P par la fructokinase. Les taux d'AMP s'accumule donc dans les cellules, stimulant l'activité de l'AMP désaminase et de la xanthine oxydase responsable de la production d'acide urique.

L'acide urique est responsable de la diminution de la NO synthase responsable de la production de NO, lui-même responsable de la vasodilatation. Ceci a pour conséquence une diminution de la vasodilatation induite par l'insuline qui entraîne une insulinorésistance musculaire par diminution du flux vasculaire au niveau musculaire.

Il peut aussi avoir un rôle direct sur les adipocytes en augmentant le stress oxydant et l'inflammation, susceptible d'augmenter l'insulinorésistance. (figure 24)

L'hyperuricémie est traitée par l'Allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase. Il peut donc avoir un enjeu thérapeutique.

Référence	Type d'étude	Sujets	Durée	Intervention	Contrôle	Mesure	Principaux résultats
(Sun <i>et al.</i> , 2010)	Rétrospective	9 384 sujets				Apports de fructose et de sucres totaux Concentrations en AU	Pas d'association entre fructose et AU Association inverse entre apports de fibres et concentrations en AU
(Choi <i>et al.</i> , 2008)	Prospective	46 393 sujets	12 ans			Apports de fructose, boissons sucrées Incidence de goutte	Association boissons sucrées et goutte Pas d'association avec les boissons édulcorées Association avec les aliments riches en fructose (jus de fruits, pommes, oranges)
(Wang <i>et al.</i> , 2012)	Méta-analyse	425 sujets	> 7 j	Fructose	Glucose	AU	Pas d'effet du fructose en situation isocalorique, augmentation des taux d'AU en situation hypercalorique Pas d'effet de la substitution du fructose par du glucose
(Silbernagl <i>et al.</i> , 2011)	RCT	20 sujets de poids normal	4 sem	Fructose 150 g en supplément d'une alimentation <i>ad libitum</i>	Glucose 150 g en supplément d'une alimentation <i>ad libitum</i>	AU à jeun	Pas d'effet sur l'AU Pas de différence entre fructose et glucose
(Cox <i>et al.</i> , 2012)	RCT	32 sujets f en surpoids	10 sem	Fructose 25 % EAT et alimentation <i>ad libitum</i> pendant 8 sem puis régime de maintien du poids pendant 2 sem	Glucose 25 % EAT et alimentation <i>ad libitum</i> pendant 8 sem puis régime de maintien du poids pendant 2 sem	Taux d'AU sur 24 h	AU plus augmenté avec fructose qu'avec glucose
(Le <i>et al.</i> , 2009)	RCT	7 H de poids normal	aigu	Fructose 3,5 g/kg masse maigre/f	Pré-intervention	AU à jeun	Fructose associé à une augmentation de l'AU
(Ngo Sock <i>et al.</i> , 2010)	RCT	11 H de poids normal	7 j	Fructose 3,5 g/kg masse maigre/f	Glucose 3,5 g/kg masse maigre/f	AU à jeun	Glucose et fructose associés à une augmentation de l'AU, pas de différence entre les deux sucres
(Madero <i>et al.</i> , 2011)	RCT	131 sujets en surpoids	6 sem	Apports de fructose moyens (50-73 g/j) par une supplémentation en fruits et régime hypocalorique	Apports de fructose faibles (<20g/j) et régime hypocalorique	AU	Pas de différence entre les deux régimes sur les taux d'AU, perte de poids plus élevée avec le régime fructose moyen

Tableau 22 : Effet du fructose sur l'uricémie ⁽¹⁾

Ces études d'intervention, à court terme effectuées chez des sujets de poids normal et en surpoids, associent l'alimentation hypercalorique enrichie en fructose à une hyperuricémie, qui reste toutefois modeste. Cette hyperuricémie peut être la conséquence d'une résistance à l'insuline par inhibition du processus de vasodilatation.

En effet, une seule étude (Cox *et al.* 2012) démontre qu'une alimentation riche en fructose (25% des AET) comparée à une alimentation riche en glucose et en fructose (25% des AET) augmente plus la concentration d'acide urique (AU). ⁽⁵⁰⁾

Cependant cet effet serait modeste mais des études supplémentaires seraient nécessaires pour réellement déterminer sa concentration lors d'un apport excessif en fructose.

V. Effets du fructose sur la Sensibilité à l'Insuline

On sait que le fructose stimule très peu la sécrétion d'insuline. L'insuline régule divers hormones et enzymes responsable du métabolisme glucidique, elle permet en outre :

- L'absorption du glucose par les cellules musculaires et graisseuses
- L'augmentation de l'oxydation du glucose (production d'énergie)
- Le stockage de lipide dans le tissu adipeux

Chez les sujets obèses, présentant une obésité abdominale, les effets de l'insuline sont amoindris, entraînant :

- L'augmentation de la concentration de glucose sanguine
- L'augmentation des lipides circulants

1. Mécanismes pouvant être impliqués dans la résistance tissulaire à l'insuline

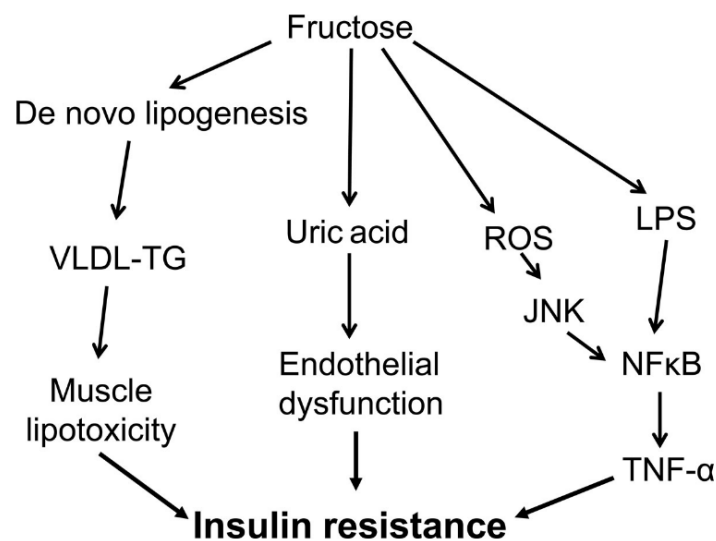


Figure 32 : Mécanismes liés à un excès d'apport en fructose pouvant être responsable d'une résistance à l'insuline ⁽¹³⁾

Comme le représente la figure ci-dessus, la stimulation de la lipogenèse *de novo* conduit au dépôt de graisse dans le foie mais aussi à une augmentation de triglycérides circulants (VLDL-TG) permettant la répartition des TG dans les tissus utilisateurs. Ce phénomène peut être la cause d'une lipotoxicité musculaire secondaire à la lipotoxicité hépatique.

Comme on a pu le voir précédemment, le métabolisme du fructose entraîne une augmentation de l'acide urique, lui-même responsable d'une dysfonction endothéliale par diminution de la vasodilatation, pouvant conduire à une résistance tissulaire à l'insuline.

Le métabolisme du fructose peut aussi provoquer la formation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) et peut augmenter la translocation d'endotoxine bactérienne (LPS). Ces deux mécanismes engendreraient l'activation du NFκB qui va, lui-même, stimuler le facteur de nécrose tumorale (TNFα) responsable de la résistance à l'insuline liée à l'inflammation.

2. Etudes de l'effet du fructose sur la sensibilité des tissus à l'insuline

Référence	Sujets	Durée	Intervention	Témoin	Mesure	Résultat principal
(Le <i>et al.</i> , 2006)	7 H de poids normal	28 j	fructose 1,5 g/kg/jour	alimentation de maintien du poids pauvre en fructose	clamp euglycémique à deux paliers hyperinsulinémique	Pas de résistance hépatique ou musculaire à l'insuline
(Le <i>et al.</i> , 2009)	24 sujets sains et 16 avec historique familial de DT2	7 j	fructose 3,5 g/kg masse maigre/j	alimentation de maintien du poids pauvre en fructose	clamp hyperinsulinémique à deux paliers d'insuline	Résistance hépatique à l'insuline. Pas de résistance musculaire à l'insuline
(Faeh <i>et al.</i> , 2005)	7 H de poids normal	7 j	fructose 3 g/kg /j	3 alimentation de maintien du poids pauvre en fructose	clamp hyperinsulinémique à trois paliers d'insuline	Résistance hépatique à l'insuline et du tissu adipeux. Pas de résistance musculaire
(Aeberli <i>et al.</i> , 2013)	8 H de poids normal		fructose 80 g/j	80 glucose 80 g/j	clamp hyperinsulinémique à deux paliers d'insuline	Résistance hépatique à l'insuline. Pas de résistance musculaire à l'insuline
(Couchepin <i>et al.</i> , 2008)	8 H et 8 F de poids normal	7 j	fructose 3,5 g/kg masse maigre /j	alimentation de maintien du poids pauvre en fructose	clamp hyperglycémique	Résistance hépatique à l'insuline chez h, mais pas chez f; pas de résistance musculaire
(Hokayem <i>et al.</i> , 2013)	18 H et 20 F avec syndrome métabolique et historique familial de DT2	7 j	fructose 3 g/kg /j	3 alimentation de maintien du poids pauvre en fructose	clamp hyperinsulinémique à deux paliers d'insuline (sans mesure de production de glucose)	Résistance musculaire à l'insuline, corrigée par polyphénols; sensibilité hépatique non mesurée
(Thorburn <i>et al.</i> , 1990)	2 H et 4 F avec DT2	3 m	fructose 13 % AET	saccharose 13 % AET	clamp hyperinsulinémique	Pas de résistance à l'insuline
(Black <i>et al.</i> , 2006)	13 H de poids normal	6 sem	saccharose 25 % AET (alimentation isocalorique)	saccharose 10 % AET	clamp hyperinsulinémique à deux paliers d'insuline (sans mesure de production de glucose)	Pas de résistance à l'insuline
(Lewis <i>et al.</i> , 2013)	9 H et 4 F en surpoids	6 sem	fructose 15 % AET (alimentation isocalorique)	saccharose 5 % AET	clamp hyperinsulinémique à deux paliers d'insuline (sans mesure de production de glucose)	Pas de résistance à l'insuline

DT2 : diabète de type 2

Tableau 23 : Etudes cliniques des effets des sucres sur l'homéostasie glucidique et sur la sensibilité à l'insuline ⁽¹⁾

2.1. Résistance hépatique à l'insuline

Quatre études répertoriées dans le tableau 23 (Le *et al.* 2009, Faeh *et al.* 2005, Aeberli *et al.* 2013, Couchepin *et al.* 2008) par le groupe de travail de l'ANSES ont mesuré la sensibilité hépatique des sujets sains de poids normal avec ou non des antécédents de diabète de type II.

Les sujets ont reçu une alimentation témoin et une alimentation hypercalorique enrichie en fructose. On obtient les mêmes résultats dans l'étude de Hokayem *et al.* (2013) chez des individus atteints du SM ayant des antécédents de diabète de type II.

L'apport en fructose en supplément des apports énergétiques habituels diminue la sensibilité hépatique à l'insuline pour des apports équivalents à 3 ou 4 g/kg de poids corporel par jour. Aucune modification n'a été observée pour un apport en fructose de 1,5g/kg de poids corporel par jour.

L'étude de Black ⁽⁵¹⁾ ne montre aucune différence dans la mesure de la sensibilité hépatique à l'insuline chez les treize hommes de poids normal, ayant reçu une alimentation isocalorique contenant 10 à 25% de saccharose pendant six semaines.

L'étude de Lewis ⁽⁵³⁾ réalisée chez neuf hommes et quatre femmes en surpoids et obèses ne révèle aucune résistance musculaire et hépatique à l'insuline par la substitution de 5% des apports en saccharose par 15% de fructose dans le cadre d'une alimentation isocalorique, pendant six semaines.

Le même résultat a été obtenu chez deux hommes et quatre femmes diabétiques de type II avec une substitution de 13% de saccharose par 13% de fructose pendant trois mois (Thorburn *et al.*). ⁽⁵²⁾

2.2. Résistance musculaire à l'insuline

La résistance musculaire à l'insuline se traduit par une diminution de l'utilisation de glucose par le muscle. Les études répertoriées par le groupe de travail de l'ANSES utilisaient des valeurs de fructose équivalentes à 3 g/kg de poids corporel par jour, pour des durées allant de six jours à quatre semaines.

Hormis l'étude de Hokayem *et al.* (2013) qui indique une diminution de la sensibilité musculaire après sept jours de supplémentation à 3g/kg/jour de fructose chez des sujets sains d'âge moyen avec des antécédents familiaux de diabète et aucune autre étude ne met en évidence une résistance musculaire à l'insuline pour une durée de consommation de sept jours jusqu'à six semaines. ⁽⁵⁴⁾

Conclusion

Les résultats nous révèlent que seule une consommation importante de fructose s'élevant à plus de 80g/jour entraîne une modeste diminution de la sensibilité hépatique à l'insuline mais sans augmentation cliniquement significative de la glycémie à jeun. Notons aussi que ce mécanisme n'est observé que pour une alimentation hypercalorique dépassant les AET recommandés. La sensibilité musculaire à l'insuline, quant à elle, n'a pas été mise en évidence. Des études plus longues peuvent être effectuées concernant la sensibilité musculaire et hépatique.

VI. Effet du fructose sur la Pression Artérielle

L'étude de Brown *et al.* montre l'augmentation de la pression artérielle de 4 mmHg au cours des heures suivant l'administration d'une dose aiguë de fructose. Aucune étude ne démontre une réelle modification de la pression artérielle lors de la consommation de fructose. ⁽⁵⁵⁾

Conclusion

Les résultats des études à court terme ne sont pas concluants pour déterminer une éventuelle relation entre la consommation de sucres et/ou de fructose et une modification de la pression artérielle. Des études sur le long terme doivent être effectuées pour confirmer la présence ou l'absence de relation plausible.

CONCLUSION GENERALE

Le syndrome métabolique, bien que non défini universellement, constitue un problème de santé publique au niveau mondiale. Son dépistage présente un intérêt majeur pour une prise en charge précoce afin de limiter les risques de complications tels que le diabète de type II et les maladies cardiovasculaires.

La consommation de sucres mondiale, par les boissons sucrées principalement, accroit au fur et à mesure des années, accentuant les troubles métaboliques. Le fructose est principalement apporté dans notre alimentation par les boissons sucrées.

Dans cette thèse, nous avons essayé de distinguer l'effet du fructose sur l'apparition des différents critères du syndrome métabolique des autres sucres.

Le gain de poids provoqué par une surconsommation de fructose est principalement dû à un apport énergétique supérieur aux recommandations (alimentation hypercalorique). En effet la masse grasse viscérale est favorisée par une consommation de fructose mais plus d'études devraient être effectuée pour confirmer cette source.

De même, les triglycérides sont, eux aussi, impactés par un excès énergétique. Cependant l'augmentation des triglycérides est favorisée par une consommation de fructose que de glucose, pour un même apport énergétique (25-30% des AET).

La sensibilité hépatique à l'insuline, quant à elle, est observée pour des apports en fructose supérieurs à 80 g/jour uniquement. Cet effet reste relativement modeste et serait surtout corrélé à l'excès pondéral et donc à une alimentation hypercalorique. Aucune modification de la glycémie n'a été prouvée.

La sensibilité musculaire à l'insuline, l'hypertension artérielle n'ont pas été mise en évidence pour des études à court et moyen termes. Des études sur une (sur)consommation sur le long terme seraient nécessaires.

On peut donc conclure que le fructose, consommé sous forme d'aliments naturels (fruits, légumes), n'est pas un facteur déclenchant du syndrome métabolique. La quantité de fructose reste faible dans les aliments naturels ($\approx 20\text{g}$) d'autant plus qu'ils contiennent d'autres composants tels que les fructo-oligosaccharides et les antioxydants, susceptibles d'atténuer ses effets délétères.

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets d'une diminution de la consommation de fructose chez les patients présentant un syndrome métabolique, mais aussi des études comparant clairement le fructose et le glucose à long terme chez des sujets sains.

Jusqu'à aujourd'hui, il n'existe pas de recommandations sur la consommation de fructose. Le groupe de travail de l'ANSES a donc décidé de fixer une limite maximale de consommation des aliments riches en fructose, qui est de 50g/jour équivalent à 100g/jour de sucres (hors galactose et lactose).

D'une manière plus générale, l'OMS préconise une diminution de la consommation de sucres ajoutés à 5%.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSES, Agence National de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement, Travail. Actualisation des repères du PNNS : Etablissement des recommandations de sucres <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0186Ra.pdf> [consulté le 28/02/2017]
2. Anthony Berthou. Index et Charge glycémique des principaux aliments glucidiques. www.santé-et-nutrition.com [consulté le 02/04/2017]
3. Diabète Magazine. <http://www.diabetemagazine.fr/pourquoi-utiliser-lindice-insulinique/> [consulté le 31/03/17]
4. Jaspard E. <http://biochimej.univ-angers.fr> Biochimie Métabolique [en ligne] consulté le 01/04/17
5. Sablonnière B et le collège national des enseignants des facultés de médecine. Chimie, biochimie & biologie moléculaire. 2^{ème} édition, Torun, Omniscience. 2010. Chapitre 15 : Digestion des glucides et glycolyse 329-340
6. Simon M. <http://www.cours-pharmacie.com/biochimie/metabolisme-des-glucides.html> [en ligne] consulté le 03/04/17
7. Futura Santé. <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-cycle-krebs-696/> [en ligne] consulté le 15/04/17
8. Tappy L, Delarue J, Tounian P. Etat des lieux-Fructose. http://www.alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2014/06/EDLFructose_FFAS_juin2014.pdf [en ligne] Consulté le 03/04/2017
9. Halimi S, Studer N, Faure P. Le fructose : effet des régimes riches en fructose sur l'incidence de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire et rénal. Médecine des maladies métabolique 2010, 4(5) : 521-529
10. Food Intolérance Diagnostic. <http://foodintolerances.org/fr/teneur-des-aliments-en-fructose/> [en ligne] consulté le 04/04/2017
11. Tappy L, Egli L, Theytaz F, Campos V, Akaffou NL, Schneiter P. La consommation de fructose est-elle associée au syndrome métabolique. Cahier de nutrition et de diététique 2012 ;47 :78-84
12. USIPA. Sirop de glucose-fructose/isoglucose : de quoi s'agit-il ? Avis de l'USIPA 2014
13. Tappy L. Q&A Toxic effects of sugar : should we be afraid of fructose ? BMC biology 2012 :10-42
14. Tappy L, Tran C. Sucrose, glucose, fructose : quels sont les effets des sucres sur la santé métabolique ? Rev Med Suisse 2012 ;8 :513-518
15. Tappy L, Lec KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. Physiol rev 2010 ;90(1) :23-46

16. Pr. Zinsou. Biosynthèse des lipides. Chapitre 12. <http://calamar.univ-ag.fr/deugsv/Documents/Cours/Bioch-Zinsou/Lipidsynt10.pdf> [en ligne] Consulté le 28/04/2017
17. Sablonnière B et le collège national des enseignants des facultés de médecine. Chimie, biochimie & biologie moléculaire. 2^{ème} édition, Torun, Omniscience. 2010. Chapitre 21 : Biosynthèse et dégradation des acides gras 430-446
18. Sablonnière B et le collège national des enseignants des facultés de médecine. Chimie, biochimie & biologie moléculaire. 2^{ème} édition, Torun, Omniscience. 2010. Chapitre 17 : Digestion et transport des lipides 357-367
19. Reaven GM. Syndrome X : is one enough ? AM Heart J. 1994 ;127(5) :1439-1442
20. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Groupe for the study of Insulin Resistance (EGIR) 1999
21. National Cholesterol Education Program. Executive summary of the 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). JAMA 2001 ;285(19) :2486-2497
22. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. Lancets 2005 ;366(9491) :1059-1062
23. Scheen AJ. Le syndrome métabolique : physiopathologie et traitement. Chapitre 10. Université de Liège, Belgique ; 161-184.
24. Nimer Assy *et al.* Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. Can J Gastroenterol 2008 ;22(10) :811-816
25. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome a new worldwide definition. Lancets 2005 ;366 :1059-1062
26. IFD Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels 2005
27. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. Circulation 2005 ;11(111) :1448-1454
28. Dekker JM *et al.* Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005 ;666-673
29. Ford ES. Risk for all-cause mortality, cardiovascular diseases, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. Diabetes care 2005 ;7 (28) :1769-1778

30. Balkau B *et al.* The incidence and persistence of the NCEP metabolic syndrome. The French DESIR study. *Diab & Metab* 2003 ;29(5) :526-532
31. Dallongeville. Epidémiologie du syndrome métabolique en France. *La lettre du cardiologue* 2004 ;379 :25-28
32. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. Insights from the developing world : thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc* 2005 ;2(64) :153-161
33. Neitzke U, Harder T, Plagemann A. Intrauterin growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome : a critical appraisal. *Microcirculation* 2011 ;18(4) :304-311
34. ANSES, Agence National de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement, Travail. Actualisation des repères du PNNS : Révision des repères relatifs à l'activité physique et sédentarité. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0155Ra.pdf> [en ligne] consulté le 16/05/2017
35. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ. Tabagisme, insulino-résistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2002 ;9(57)
36. Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome. An interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002 ;106(21) :2634-2636
37. Lievin S. Syndrome Métabolique et Compléments alimentaires. Thèse de pharmacie à l'université de Rouen 2015 :13-102
38. ANSES, Agence National de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement, Travail. Actualisation des repères du PNNS : Révisions des repères de consommation alimentaire. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0155Ra.pdf> [en ligne] consulté le 10/05/2017
39. Junquero D, Rival Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) *M/S* 2005 ;21 :1045-1052
40. K-A Lê. Consommation de fructose : facteur déclenchant du syndrome métabolique. *Obes* 2008 ;3 :276-279
41. Sievenpiper *et al.* Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials : a systematic review and méta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ;156(4) :291-304
42. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA* 2010 ;303(15) :1490-1497
43. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, Jacobs Dr Jr, Popkin BM. Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary

- Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2010 ;92(4) :954-959
44. Stanhope *et al.* Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase post prandial triglyceridemie, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ;96(10) :1596-1605
 45. Maersk M *et al.* Sucrose-sweetened beverage increase fat storage in the liver, muscle and visceral fat depot : a 6-mo randomiezd intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012 ;95(2) :283-289
 46. Sievenpiper *et al.* Heterogeneous effects of fructose on blood lipide in individuals with type 2 diabetes : systematic review and meta analysis of experimental trials in humans. *Diabetes care* 2009 ; 32(10) :1930-1937
 47. Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health a systematic review and meta analysis : relation between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* ;88(5) :1419-1437
 48. Faure P, Polge C, Monneret D, et al. Plasma 15-F2t isoprostane concentrations are increased during acute fructose loading in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008 ;34
 49. Stanhope *et al.* Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened beverages increaes visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 119(5) :1322-1334
 50. Black *et. al.* Effect of eucaloric high and low sucrose diet with identical macronutrient profile on insulin resistance and vascular risk : a randomized trial. *Diabetes* 2006(12)
 51. Cox *et al.* Consumption of fructose sweetened beverage for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *Eur J Clin Nut* 66 :201-208
 52. Thorburn AW, Crapo PA, Griver K, Wallace P, Henri RR. Long term effects of dietary fructose on carbohydrate metabolism in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1990 ;39(1) :58-63
 53. Lewis *et al.* Comparaison of 5% versus 15% sucrose intakes as part of a eucaloric diet in overweight and obese subjects : effects on insulin sensitivity, glucose metabolism, vascular compliance, body composition and lipid profil. A randomised controlled trial. *Metabolism* 2013 ;62(5) :694-702
 54. Hokayem *et al.* Grape polyphenol prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 36(6) :1454-1461

55. Brown C, Dulloo G, Yepuri G, Montani P. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young human. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 ;294(3)
56. Ngo Sock ET, Le KA, Ith M, Kreis R, Boesch C, Tappy L. Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. *Br J Nutr* 2010 103(7) :939-943
57. Lecoultre V *et al.* Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans. *Obesity* 21(4) :782-785
58. Silbernagel G, Machann J, Unmuth S, Schick F, Stefan N, Haring U, Fritsche A. Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids : an exploratory trial. *Br J Nutr* 106(1) :79-86