

Du syndrome à la maladie...

Gérard Waeber, Klaus Neftel

Un *syndrome* est décrit comme un ensemble de signes et de symptômes qui, d'apparence parfois disparate, forment une entité reconnaissable en raison d'une association constante, voire d'une cause commune. Notre littérature médicale compte plus de 4000 syndromes décrits, ce qui traduit souvent notre incapacité à identifier une maladie spécifique sur le plan physiopathologique pour tous ces syndromes.

Par contre, la *maladie* est un processus morbide à envisager depuis sa cause initiale jusqu'à ses conséquences dernières. Ainsi, il existe de bien nombreux syndromes qui sont des maladies découvertes tardivement. A titre d'exemple, le syndrome de Bartter, de Kartagener, de Kallmann ou de Brugada sont des causes aujourd'hui parfaitement identifiées sur le plan génétique et il s'agit dès lors de maladies spécifiques. A contrario, des maladies sont parfois faussement reconnues comme telles, alors qu'il s'agirait plutôt de les décrire comme des syndromes. Prenons le cas du diabète qui est une maladie extraordinairement courante et il devrait être considéré comme un syndrome car résultant de nombreux mécanismes physiopathologiques différents et donc probablement de maladies spécifiques.

A ce titre, est-ce que le *syndrome métabolique* est une association fortuite de facteurs de risque cardiovasculaire ou la résultante de maladies spécifiques? On attribue à Camus la première description du *trisyndrome métabolique* en 1966 qui associait la présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète et d'une anomalie de l'homéostasie du cholestérol. Le terme *syndrome métabolique* fut reconnu en 1981 par Hanefeld et Leonhardt et c'est Reaven en 1988 qui a parlé de *syndrome X*. Kaplan parlait en 1989 d'un «*deadly quartet*». Tant d'années se sont écoulées, mais pour tous ces auteurs, le syndrome métabolique correspondait toujours à une association de facteurs de risque cardiovasculaire. Un éditorial oublié, écrit par notre collègue, le Prof. Klaus Neftel, intitulé «*Trauer um das metabolische Syndrom*» en 2010 se devait d'être publié aujourd'hui dans notre journal (voir texte suivant), puisqu'il rappelait avec pertinence que ce syndrome était remis en question, voire potentiellement inexistant. Il est vrai que le flou existant dans la définition et l'association des facteurs de risque met en péril ce terme de *syndrome métabolique*.

Toutefois, restons optimistes et le temps parfois donne raison à tous ces fins cliniciens qui ont détecté des associations et décrit ce syndrome. Les causes génétiques responsables de cette entité sont rares et la description très récente d'une mutation dans le gène qui code pour une protéine intitulée DYRK1B mérite d'être mentionnée [1]. La mutation de cette protéine DYRK1B induit

un excès d'adipogenèse, donc d'obésité abdominale et une stimulation d'une enzyme de la néoglucogenèse qui conduit à l'hyperglycémie. La présence de cette mutation chez tous les membres de trois familles conduit à l'expression d'un phénotype typique de syndrome métabolique. Il s'agit donc dès lors d'une maladie clairement identifiée et responsable d'une manifestation clinique d'un syndrome bien connu. Evidemment, tous les syndromes métaboliques observés dans nos cabinets médicaux ne sont pas des formes héréditaires liées à une mutation de cette protéine DYRK1B. Toutefois, l'observation est remarquable et doit nous inciter à ne jamais cesser de rechercher les causes physiopathologiques de tous ces syndromes décrits. La génétique peut nous aider, même si toute maladie n'a pas nécessairement une origine génétique ou épigénétique. En tout cas, le syndrome métabolique n'est pas définitivement mort...

Gérard Waeber

Référence

- 1 Keramati AR1, Fathzadeh M, Go GW, Singh R, Choi M, Faramarzi S, Mane S, Kasaei M, Sarajzadeh-Fard K, Hwa J, Kidd KK, Babaei Bigi MA, Malekzadeh R, Hosseini A, Babaei M, Lifton RP, Mani A. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1909-19.

Le deuil du syndrome métabolique

Nous faisons le deuil du syndrome métabolique. Un éditorial paru dans la revue *Diabetologia* a récemment fait ses adieux à ce concept en lui souhaitant «Repose en paix!» [1]. Cet éditorial fait référence à un rapport d'experts de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) à l'attention de l'OMS. D'après ce rapport, le *syndrome métabolique* ne constitue pas un vrai syndrome et il n'est donc pas très pertinent de poser ce diagnostic en médecine de premier recours [2]. Ce rapport a même été signé par Gerald Reaven, qui est le premier à avoir lancé la «carrière» du syndrome métabolique. En 1988, il désigne par le terme de *syndrome X* la présence simultanée d'hypertension, d'intolérance au glucose, de triglycérides élevés et de cholestérol HDL bas. L'obésité viscérale s'y est ajoutée plus tard. L'intérêt pratique de ce concept semblait résider dans la détection plus précise et par conséquent, dans le traitement plus efficace d'un risque cardiovasculaire fortement accru. L'OMS et d'autres organisations internationales sont certes parvenues à la désignation commune «*syndrome métabolique*»,



Klaus Neftel



Gérard Waeber

mais n'ont jamais pu s'accorder sur une définition unique et universelle. Le syndrome a fait l'objet d'une forte médiatisation et est omniprésent sur internet, souvent sous des titres accrocheurs tels que: «Notre mode de vie prend sa revanche» ou «La prospérité nous a rattrapés».

Dans sa première description, Reaven supposait que la résistance à l'insuline était le dénominateur commun. Cette hypothèse n'a toutefois jamais été prouvée et le rapport d'experts révèle que le rôle étiologique de la résistance à l'insuline n'a toujours pas été élucidé à ce jour. D'autres aspects critiqués sont: certains critères sont équivoques, les valeurs seuils sont en partie arbitraires et les différentes définitions ne portent pas sur les mêmes populations. Cependant, le point le plus important pour la pratique: le syndrome n'a aucun fondement physiopathologique. Son diagnostic n'apporte pas plus d'informations que la somme des composantes de risque individuelles, dont le traitement en bonne et due forme ne se distingue pas de celui du syndrome. Toutefois, l'hypothèse de Reaven était tellement plausible qu'elle a sans cesse été relayée. A cet effet, on ne s'est pas appuyé sur des recherches visant à la confirmer ou l'infirmier, mais sur de nombreuses données épidémiologiques et sur l'affinement longuement disputé des critères. Le syndrome métabolique a été définitivement consolidé grâce à la «manie des standards» [3] et grâce aux innombrables formations continues dont il était un élément incontournable.

En l'absence de preuves incontestables, l'heure des conférences de consensus a sonné. Il y a 24 ans déjà, les problèmes inhérents à ces conférences de consensus avaient été pointés du doigt par Petr Skrabanek dans un article d'opinion des plus provocants paru dans la revue médicale *the Lancet* et intitulé «Nonsensus consensus» [4]. Une découverte publiée récemment révèle à quel point Skrabanek était clairvoyant: entre 1984 et 2008, 53 directives incluant pas moins de 7196 recommandations émises par l'*American College*

of Cardiology et l'American Heart Association ont été publiées. Seize de ces directives précisaient le niveau de preuve des données utilisées. Sur un total de 2711 recommandations, seules 314 s'appuyaient sur plusieurs études randomisées ou méta-analyses (niveau de preuve A), tandis que 1246 recommandations reposaient uniquement sur des avis d'experts, des études de cas ou des standards préexistants (niveau de preuve C) [5].

Les maladies et syndromes pour lesquels il n'existe aucun marqueur clair conduisent naturellement à la tentation de les valider soi-même. Pour certains autres diagnostics qui reposent uniquement sur la somme des points obtenus pour les critères majeurs et mineurs, il reste le même arrière-goût de scepticisme. Cette épidémie persistante du *syndrome métabolique* a sévi pendant 20 ans à travers les cabinets médicaux et les hôpitaux, jusqu'à ce que le scepticisme ait atteint son point d'orgue. Quel sera le prochain syndrome?

Nous laisserons le mot de la fin au père du syndrome métabolique, Gerald Reaven, dans sa langue maternelle: «I totally agree with the ADA/EASD report. The criteria for metabolic syndrome are arbitrary and without a scientific basis. The label of metabolic syndrome does more harm than good in the primary care setting. It's a silly idea. It has no utility, conceptually or practically, for the primary care physician». Quel dommage! Y-a-t-il jamais eu meilleur thème de formation continue?

Klaus Neftel

Références

- 1 Borch-Johnsen K., Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010; 53: 597 – 599. <http://www.springerlink.com/content/76581j97u3431pw3/fulltext.pdf>
- 2 Simmons RK. Et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600 -605.
- 3 Grol R. Development of guidelines for general practice care. *Br J Gen Pract.* 1993 April; 43(369): 146–151.
- 4 Skrabanek P. Nonsensus consensus. *The Lancet* 1990; 335: 1446 – 1447
- 5 Tricoci P et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301:831– 841.