

Le syndrome métabolique : facteur de risque du cancer du poumon

HLNS DEBBACHE, D. ROULA

Service de Médecine Interne. CHU Benbadis Constantine. Université Constantine 3. Faculté de Médecine.



Résumé

Le syndrome métabolique est une constellation de facteurs de risque cardiovasculaire, connu pour augmenter le risque de plusieurs cancers, dont le cancer du poumon. Selon les données de plusieurs études, la présence du syndrome métabolique était positivement associée au risque de cancer du poumon chez les hommes et ce risque est d'autant plus grand que le nombre des composants du syndrome métabolique est élevé.

Mots clés : Syndrome métabolique, cancer du poumon, facteurs de risque cardiovasculaire.

Summary

Metabolic syndrome is a constellation of cardiovascular risk factors known to increase the risk of several cancers.

According to data from several studies, the presence of the metabolic syndrome and all of its components was positively associated with the risk of lung cancer in men. Also, the higher the number of metabolic syndrome components, the higher the risk of lung cancer.

Keywords : Metabolic syndrome, lung cancer, cardiovascular risk factors.

Introduction :

Le syndrome métabolique se réfère à l'association physiopathologique d'anomalies métaboliques que sont une obésité centrale, une insulino-résistance, une dyslipidémie et d'une hypertension artérielle⁽¹⁾.

Avec le vieillissement de la population mondiale, le syndrome métabolique est devenu un problème de santé courant dans les pays développés et en voie de développement, avec une prévalence rapportée de 10 à 30% de la population adulte^{(2) (3) (4)}.

Les preuves accumulées à partir des données de la littérature ont confirmé que les patients atteints de syndrome métabolique sont plus à risque de développer des comorbidités, parmi lesquelles le diabète type 2⁽⁵⁾, les maladies cardiovasculaires⁽⁶⁾, les accidents vasculaires cérébraux⁽⁷⁾, la maladie thromboembolique veineuse⁽⁸⁾, les troubles respiratoires liés au sommeil⁽⁹⁾, l'ostéoporose⁽¹⁰⁾ et le cancer⁽¹¹⁾.

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquents dans la population générale. A titre indicatif, en 2012, il a été recensé dans le monde 1,8 million de nouveaux cas de cancer du poumon et 1,6 million de cas de décès, représentant respectivement, environ 13% du nombre total de diagnostics de cancer et 20% du nombre total de décès par cancer⁽¹²⁾. Le facteur de risque le plus important pour le cancer du poumon demeure le tabagisme, mais dans 25% des cas il s'agit de patients non-fumeurs⁽¹³⁾.

Ainsi, en raison de l'incidence et de la mortalité élevées liées au

cancer du poumon, identifier les facteurs de risque dans la pathogenèse du cancer du poumon revêt une grande importance.

Des études antérieures ont montré que le syndrome métabolique peut être associé au cancer⁽¹⁴⁾, probablement en raison de leurs mécanismes physiopathologiques communs tels que l'inflammation chronique de bas grade^{(15) (16)}.

Cependant, des études ultérieures ont montré que l'association entre le syndrome métabolique et le cancer est susceptible d'être spécifique quoique l'association entre syndrome métabolique et l'incidence du cancer du poumon n'ait pas été entièrement déterminée⁽¹⁷⁾.

Points communs entre l'insulino résistance et le cancer

L'insulino résistance est un facteur de risque de cancer⁽¹⁸⁾, bien qu'il ne soit pas clair si ces deux conditions partagent un mécanisme commun, par exemple, l'excès énergétique, l'inflammation et la suppression de l'AMPK⁽¹⁹⁾, ou si le cancer est favorisé par l'hyper insulinémie compensatoire de la résistance à l'insuline. Quoiqu'il en soit, le cancer est généralement caractérisé par une sur activation des voies PI3K/m TOR et Ras-MAPK^{(20) (21) (22)}, ce qui soutient le rôle de l'hyper insulinémie dans le développement du cancer chez les insulino résistants. De plus, l'hyper insulinémie rend les cellules plus sensibles aux facteurs de croissance qui stimulent également la voie Ras-MAPK, l'insuline activant la farnésyltransférase qui entraîne une translocation accrue de Ras vers la membrane⁽²³⁾

⁽²⁴⁾. De ce fait, l'hyper insulinémie a le potentiel de favoriser le cancer.

Cependant, il ne peut être exclu que le manque d'action de l'insuline en soi puisse provoquer un cancer via l'hyperglycémie et peut-être l'inflammation, puisque l'insuline a de puissants effets anti-inflammatoires^{(25) (26)}.

Le syndrome métabolique : facteur de risque du cancer du poumon ?

Plusieurs études ont apporté les preuves d'un lien entre le syndrome métabolique et le développement de plusieurs types de cancers^{(27) (28)}. L'étude de Cowey a montré que l'existence d'un syndrome métabolique est associée à une augmentation du risque de cancer colorectal, de cancer du sein et du foie. Ce risque serait d'autant plus grand que le nombre d'éléments constituant le syndrome métabolique est élevé. En effet, le RR de cancer colorectal était de 1,29 quand le syndrome métabolique comportait 3 éléments et de 2,71 quand le nombre de critères du syndrome métabolique était de 4. Il ressortait de l'étude de Cowey qu'à chaque critère du syndrome métabolique était associé un type de cancer, cancer du côlon pour le tour de taille, cancer du sein (en post ménopause) pour le HDL bas, cancer de l'endomètre et du foie pour la glycémie à jeun élevée⁽²⁹⁾.

En cas de syndrome métabolique, chez l'homme le risque est accru de néoplasies du colon, rectum, et de la prostate ;chez la femme, ce sont les cancers de la sphère gynécologique et de la vésicule biliaire qui sont les plus fréquents. Une explication pour le

risque accru du cancer de l'endomètre chez les femmes obèses est la plus grande production d'oestrogènes par les cellules stroma dans le tissu adipeux. Cette production accrue est liée au degré d'adiposité qui représente une source importante de production d'oestrogènes chez les femmes en post ménopause. Le cancer du sein est non seulement lié à l'obésité générale, mais peut également avoir une relation plus importante avec l'adiposité centrale. La graisse viscérale accrue mesurée par tomодensitométrie montre des relations importantes au risque de cancer du sein⁽³⁰⁾.

Plus spécifiquement, l'association entre le syndrome métabolique et le cancer du poumon a été tout récemment étudiée par des chercheurs sud-coréens à partir d'une large base de données des services de l'assurance maladie nationale en Corée du Sud totalisant 9 586 753 adultes de plus de 20 ans⁽³¹⁾.

Le syndrome métabolique était défini par la présence d'au moins 3 des critères suivants : diminution du taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (High-Density Lipoprotein Cholestérol, HDL-C) ou sous traitement, élévation du taux de triglycérides ou sous traitement, élévation de la TA ou sous traitement, hyperglycémie à jeun ou sous traitement, et le tour de taille (90 cm ou plus pour les hommes ; 85 cm ou plus pour les femmes). L'objectif était d'évaluer au sein de cette population l'incidence respective du syndrome métabolique et du cancer du poumon.

Un syndrome métabolique a été retrouvé chez 26,4% et 22,9% respectivement chez les hommes et chez les femmes.

L'analyse multi variée a révélé que le syndrome métabolique était associé à une augmentation du risque de cancer du poumon. Le risque de cancer du poumon augmentait avec le nombre de critères du syndrome métabolique chez les hommes et à un degré moindre chez les femmes mais de façon significative⁽³¹⁾.

Chez les hommes, le rapport de risque corrigé (RRc) était de 1,15 (IC à 95% : 1,12-1,18), et les 5 composantes du syndrome métabolique étaient toutes associées à une augmentation du risque. Ceux qui avaient un IMC inférieur à 18,5 kg/m², présentaient le risque le plus élevé de cancer du poumon (RRc : 1,35 ; IC à 95% : 1,16-1,56)⁽³¹⁾.

Chez les femmes, un faible taux de HDL-C (RRc : 1,08 ; IC à 95% : 1,04-1,12) et un taux élevé de triglycérides (RRc : 1,05 ; 1,01-1,09) étaient associés à une augmentation du risque du cancer du poumon.

L'effet était significatif chez les hommes, chacune des composantes du syndrome métabolique était associée à un risque majoré du cancer du poumon d'une manière indépendante.

Chez les femmes, seuls le faible taux d'HDL-cholestérol et le taux élevé de triglycérides étaient liés à un risque majoré de cancer pulmonaire.

Enfin, l'association entre le syndrome métabolique et le risque de cancer du poumon était forte chez les hommes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) inférieur à 18,5. Ces nouvelles données viennent confirmer l'influence du syndrome métabolique sur le risque de cancer du

poumon, en particulier chez les hommes⁽³¹⁾.

Conclusion :

Le syndrome métabolique est l'association physiopathologique chez un même sujet de paramètres bio-cliniques à savoir une obésité centrale, une insulino-résistance, une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Sa prévalence est en augmentation croissante en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et de la pandémie d'obésité, qui en fait un véritable problème de santé publique.

Plusieurs publications et études ont confirmé que les patients atteints de syndrome métabolique sont plus à risque de développer de nombreuses autres maladies, telles que les maladies cardiovasculaires.

Des études ont montré que le syndrome métabolique peut être également associé au risque de cancers en raison de l'inflammation chronique de bas grade qui le caractérise. Le cancer du poumon fait partie de la liste de ces cancers associés au syndrome métabolique sans pour autant contredire le rôle majeur du tabagisme dans sa survenue.

Références bibliographiques:

1. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome : metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 ; 13 (4) : 2409-17. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.005> ; [En ligne]
2. He YN, Zhao WH, Zhao LY, Yu DM, Zhang J, Yang XG, Ding GG. Prevalence of metabolic syndrome in

- Chinese adults in 2010–2012. *Zhonghua LiuXing Bing Xue Za Zhi*. 2017 ; 38(2) : 212-5. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2017.02.015>. [En ligne]
3. Li R, Li W, Lun Z, Zhang H, Sun Z, Kanu JS, Qiu S, Cheng Y, Liu Y. Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China : a meta-analysis of published studies. *BMC Public Health*. 2016;16:296. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2870-y>. [En ligne]
 4. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 ; 28(4) : 629-36. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.151092>. [En ligne]
 5. RKahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28, 2289-2304 (2005).
 6. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14) : 1113-32. <https://doi.org/10.1016/j>. [En ligne]
 7. Li X, Fang F, Fu X, Lin H, Gao Q. Is Metabolic Syndrome Associated with the Risk of Recurrent Stroke : A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 ; 26(12) : 27005. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.014>. [En ligne]
 8. Ageno W, Di Minno MN, Ay C, Jang MJ, Hansen JB, Stefen LM, Vaya A, Rattazzi M, Pabinger J, Oh D, Di Minno G, Braekkan SK, Cushman M, Bonet E, Pauletto P, Squizzato A, Dentali F. Association between the metabolic syndrome, its individual components, and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov ; 34(11) : 2478-2485. Published online 2014 Sep 11. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304085 [En ligne]
 9. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, Ji Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome : a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015 ; 15:105. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0102-3>. [En ligne]
 10. Zhou J, Zhang Q, Yuan X, Wang J, Li C, Sheng H, Qu S, Li H. Association between metabolic syndrome and osteoporosis : a meta-analysis. *Bone*. 2013 ; 57(1) : 30-5. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.013>. [En ligne]
 11. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S : Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:279-288. [En ligne]
 12. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2012; 65(2):87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>. [En ligne]
 13. O'Keefe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men : a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(10):e021611. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021611>. [En ligne]
 14. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012; 35(11):2402-11. [En ligne]
 15. Leisegang K, Henkel R, Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am J Reprod Immunol*. 2019 ; 82(5) : e13178. <https://doi.org/10.1111/aji.13178>. [En ligne]
 16. Hursting SD, Hursting MJ. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations : mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 ; 32(8):1766-70. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241927>. [En ligne]
 17. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016 ; 68(3):173-9. <https://doi.org/10.1159/000443743>. [En ligne]
 18. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP (2007) Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 8:395-408. [En ligne]
 19. Godsland I (2010) Insulin resistance and hyperinsulinemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci* 118:315-332 [En ligne]
 20. Liu P, Heng H, Roberts TM, Hao JJ (2009) Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 8 : 627- 644. [En ligne]
 21. Grant S (2008) Cotargeting survival signaling pathways in cancer. *J Clin Invest*. 2008 Sep 2 ; 118(9): 3003-3006. Published online 2008 Aug 21. doi: 10.1172/JCI36898. [En ligne]
 22. Jia S, Roberts TM, Zhao JJ (2009). Should individual PI3 kinase isoforms be targeted in cancer ? *Current Opinion in Cell Biology* 2009, 21 :199-208 [En ligne] DOI10.1016/j.ceb.2008.12.007
 23. Roberts PJ, Der CJ (2007). Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*. 2007 May 14 ; 26(22) : 3291-310. DOI: 10.1038/sj.onc.1210422. [En ligne]
 24. Draznin B (2010) Mitogenic action of insulin: friend, foe or 'frenemy' ? *Diabetologia* ; volume 53, Article number: 229 (2010). [En ligne]
 25. Giovannucci E, Michaud D (2007) The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 132 : 2208–2225. [En ligne]
 26. Dandona P, Chaudhuri A, Mohanty P, Ghanim H (2007) Anti-inflammatory effects of insulin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:511–517 ; [En ligne]
 27. Zhou JR, Blackburn GL, Walker WA. Symposium introduction : metabolic syndrome and the onset of cancer. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : s817–s819. [En ligne]
 28. Stocks T, Bjørge T, Ulmer H, Manjer J, Häggström C, Nagel G, et al. Metabolic risk score and cancer risk: pooled analysis of seven cohorts. *Int J Epidemiol* 2015 ; 44(4) : 1353-1363. [En ligne]
 29. COWEY S, HARDY RW. The metabolic syndrome a high-risk state for cancer. *The American Journal of Pathology*. Volume 169, Issue 5, November 2006, Pages 1505-1522. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051090>. [En ligne]
 30. Bray GA. *The Metabolic Syndrome and Obesity*. Springer Science & Business. Humana Press 2007. eBook ISBN978-1-59745-431-5. Hardcover ISBN978-1-58829-802-7. DOI <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-431-5>.
 31. Sin S, Lee C-H, Choi SM, Han K-D, Lee J. Metabolic Syndrome and Risk of Lung Cancer : An Analysis of Korean National Health Insurance Corporation Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1 ; 105(11) : e4102–11. [En ligne].