

LES COMPLICATIONS DE L'OBÉSITÉ

M. BUYSSCHAERT

Correspondance : Prof. M. Buysschaert, Service d'Endocrinologie et Nutrition, UCL 5474,
Avenue Hippocrate 10, Cliniques Universitaires Saint-Luc,
B-1200 Bruxelles

RÉSUMÉ

L'obésité est aujourd'hui une préoccupation majeure en terme de santé publique. Le but de l'article est de revoir les principales complications chroniques de cette pathologie.

Seront principalement analysés et discutés le syndrome plurimétabolique, l'hypertension artérielle, les complications pulmonaires et cardiaques (en particulier la décompensation cardiaque) et enfin le risque de cancers.

L'obésité est une maladie qui, à l'aube du XXI^e siècle, évolue sur le mode épidémique (1).

Au-delà du terrain génétique, ce sont des facteurs d'environnement, en particulier l'excès d'apports caloriques et la sédentarité qui en sont les principaux responsables.

Ce sont les analyses de prévalence publiées aux Etats-Unis qui illustrent le mieux « l'état de crise ». La « National Health and Nutrition Examination Survey » avait démontré que la fréquence de l'obésité, définie par un index de poids corporel (BMI) supérieur à 30 kg/m² n'avait augmenté que de manière anecdotique entre 1960 et 1980 (13,4 à 15,0 %). Ceci étant, c'est au cours des vingt dernières années que la maladie a explosé, puisqu'on a assisté aux USA entre 1980 et 2000 à un doublement de la prévalence de l'obésité (de 15 à 31 %). Cette augmentation concerne les deux sexes et toutes les tranches d'âge avec un pic de fréquence entre 50 et 70 ans. En corollaire, en l'an 2000, seulement 34 % des américains âgés de plus de 20 ans avaient un poids normal (BMI : 18,5 à 25 kg/m²) ! Entre cet état de normalité et l'obésité, on identifiait donc dans ces enquêtes épidémiologiques près de 34% de sujets en surcharge pondérale, caracté-

sés par un BMI supérieur à 25 mais inférieur à 30 kg/m².

Autre indice de la crise : en 1991, dans quatre Etats seulement des Etats-Unis était notée une prévalence de l'obésité supérieure à 15 % alors qu'en 1998, ce sont 37 Etats qui se retrouvaient dans une telle situation.

Cette obésité n'est pas le triste privilège de l'outre-Atlantique. En Angleterre, le nombre de sujets au BMI au-delà de 30 kg/m² a aussi triplé entre 1980 et 1998. En France, quatre études à recrutement national menées entre 1991 et 1997 indiquent des prévalences d'obésité plus modestes entre 6,5 et 10,5 % avec néanmoins des exceptions régionales comme dans le Nord ou la région du Bas Rhin où des fréquences de l'ordre de 20 % sont rapportées par l'étude Monica.

Ce qui impressionne aussi, au-delà de ces chiffres, c'est l'augmentation dramatique de la surcharge pondérale et de l'obésité chez les adolescent(e)s. Près de 30 % des américains d'origine hispanique âgés de 12 à 19 ans le sont ! L'Europe, quant à elle, suit de près. Et le même problème émerge dans les pays en voie de développement : 30 millions d'enfants chinois ont un excès pondéral et ce chiffre pourrait aussi dou-

bler dans la prochaine décade si aucune mesure préventive (ou curative) n'est prise.

Le problème dominant de l'obésité, à côté de l'aspect psycho-social, est celui d'une morbi/mortalité élevée, liée au développement de nombreuses et diverses complications chroniques (2).

Un excès de mortalité chez des patients obèses par rapport aux sujets de poids normal a été documenté par plusieurs études dont la Nurses Health Study aux Etats-Unis qui a montré une augmentation significative du risque de décès (en général) corrélée au poids, au-delà d'un indice de masse corporelle de 29 kg/m² (3). Un travail plus récent de Calle et al. confirme le fait qu'il existe une augmentation progressive du risque de décès en fonction du BMI : pour les hommes avec un BMI au-delà de 40 kg/m², le risque est 2,6 fois supérieur par rapport à celui de sujets de poids normal (BMI : 23-25 kg/m²); pour les femmes, il est 2,0 supérieur (4).

Cette augmentation de mortalité peut logiquement être attribuée à un éventail de manifestations associées ou de complications chroniques survenant soit de manière isolée, soit en association.

La première d'entre elles est le syndrome plurimétabolique, encore appelé syndrome X, caractérisé par une résistance à l'insuline qui en est l'élément princeps (5). Ce syndrome, avec une constellation d'anomalies cliniques et biologiques (tableau I) se complique à terme de problèmes cardio-vasculaires, corrélés à sa gravité

TABLEAU I

SYNDROME PLURIMÉTABOLIQUE (X)

si ≥ 3 des 5 critères

- ◆ obésité abdominale*
- ◆ pression artérielle ≥ 130/85 mm/Hg
- ◆ triglycérides ≥ 150 mg/dl
- ◆ HDL-C < 40 mg/dl [M]
< 50 mg/dl [F]
- ◆ glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl

d'après N.C.E.P.-A.T.P. III (2001)

* tour de taille > 102 cm [M] ou > 88 cm [F]

(6). Dans une étude récente, Rewers et al. indique qu'une diminution de sensibilité à l'insuline est corrélée per se à la maladie coronaire, indépendamment des autres facteurs de risque conventionnels (7). Le syndrome X peut aussi inclure, sémantiquement et phénotypiquement, une hyperglycémie, ou mieux, un diabète de type 2. Il est donc assez logique qu'il existe, comme l'indiquait Colditz et al. en 1995, une corrélation entre l'indice de poids corporel et la glycémie (8). Le risque de diabète est le plus bas pour un BMI inférieur à 22 kg/m² alors qu'il est multiplié par 40 pour un index supérieur à 35 kg/m². L'association [syndrome X – diabète] est donc fréquente. Dans une série personnelle, nous avons retrouvé un syndrome X défini selon ATP III chez 80 % d'une série de 280 diabétiques de type 2 (9). Leur BMI était significativement plus élevé que chez les sujets ATP III [-] (31 ± 5 vs. 26 ± 3 kg/m²), de même que le tour de taille. La fréquence de pathologies coronaires était aussi amplifiée dans ce groupe ATP III [+] : 25 vs. 12 % chez les sujets négatifs. Bref, l'obésité, en particulier androïde, se complique d'une insulino-résistance observée au sein du syndrome X et/ou d'un diabète de type 2. L'un et l'autre sont des facteurs de risque de macroangiopathie, relayant ainsi l'effet délétère de l'obésité per se (infra).

Une complication fréquente de l'obésité est l'hypertension artérielle que l'on retrouve d'ailleurs aussi comme critère de définition du syndrome plurimétabolique. Des données de la National Health and Nutrition Examination Survey montrent une relation linéaire tout à fait significative entre le BMI (exprimé en quintiles), et les pressions artérielles systolique et diastolique (10). L'étiopathogénie de l'hypertension en cas d'obésité est complexe. L'excès pondéral amène une augmentation de l'activité noradrénergique (modulée entre autres par l'insulino-résistance et une hyperleptinémie). Elle est secondairement responsable d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques. En parallèle, une activation du système rénine-angiotensine (d'origine systémique et/ou paracrine) couplée à une diminution de l'hormone natriurétique cardiaque (ANF) (11) induit une rétention sodée et, en aval, une expansion volémique. C'est ce couple [résistance vasculaire – rétention sodée] qui fait le lit de l'hypertension artérielle – et de ses conséquences cardiaques,

comme indiqué par les publications de El Atah et al. et de Kolanowski (10, 12).

Il existe aussi un ensemble de complications « pulmonaires » de l'obésité. Un syndrome restrictif objectivé aux épreuves fonctionnelles respiratoires a comme conséquence clinique une hypoventilation alvéolaire. Ces anomalies fonctionnelles ont été récemment attribuées, elles aussi, à l'insulinorésistance (13). Les autres complications sont les apnées du sommeil, de type obstructif. Plusieurs publications corroborent cette association très morbide (14, 15). D'abord, il y a environ 70 % des patients souffrant d'apnées du sommeil qui sont obèses. Par ailleurs, les études rapportent la présence d'apnées chez 40 % des sujets obèses. En cas d'obésité morbide, ces anomalies sont quasi systématiquement objectivées en cours de polysomnographie. Les signes cliniques prémonitoires sont, outre l'obésité androïde, un âge supérieur à 38 ans, le sexe masculin, une circonférence cervicale au-delà de 43 cm, l'existence de ronflement, et/ou de pauses respiratoires ainsi qu'une insulinorésistance biologique. Les apnées du sommeil peuvent elles-mêmes générer une hypertension pulmonaire, une augmentation de pression artérielle systémique, une décompensation cardiaque ainsi que des pathologies coronaires et cérébrales. Plus récemment, une association a été proposée entre obésité et asthme. Camargo et al. objectivent de fait une augmentation du risque d'asthme en fonction du BMI, et cela dès un index de poids supérieur à 25 kg/m² (16). Maigrir amène d'ailleurs une amélioration significative des symptômes comme indiqué par Stenius-Aarniala et al. en 2000 dans le *British Medical Journal* (17). Plusieurs explications, dont une sédentarité, un plus grand temps d'exposition aux allergènes des intérieurs domestiques, une hyperréactivité bronchique et/ou un reflux gastro-œsophagien sont quelques ébauches d'explication étiopathogénique.

Très récemment, un article de Kenchaiha et al. dans le *New England Journal of Medicine* objectivait dans la Framingham Heart Study une relation tout à fait évidente entre obésité et décompensation cardiaque (18). En pratique, au cours d'un suivi de quatorze ans, il y avait dans cette population (âge moyen : 55 ans ; 54 % de femmes) une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque de l'ordre de 5 % chez l'homme et de 7 % chez la femme pour toute augmenta-

tion d'un indice 1 du BMI. Par rapport à des sujets de poids normal, le risque global d'insuffisance cardiaque de l'obèse était multiplié par un facteur de 2. La pathologie coronaire per se est également augmentée de manière significative en cas d'obésité (19). C'est un ensemble d'anomalies cliniques et métaboliques secondaires à l'obésité (insulinorésistance, diabète, hypertension, apnées du sommeil, dyslipidémie) qui y amènent inexorablement et en rendent compte sur le plan physiopathologique.

A côté d'autres complications de l'obésité telles que la lithiase vésiculaire (20) et/ou les problèmes ostéo-articulaires (21), l'association à l'excès de poids d'une augmentation des taux de cancers doit aussi interpellier le clinicien. C'est un travail récent du *New England Journal of Medicine* qui met en relief ce binôme « obésité – cancer » (22).

Dans cette remarquable étude prospective de plus de 900 000 sujets, les auteurs confirment le concept d'une obésité facteur de risque significatif de certains néoplasmes et d'une augmentation des décès par cancers. Ce sont essentiellement chez l'homme les cancers du tube digestif, du pancréas et du foie qui sont concernés, et chez la femme les cancers digestifs, du pancréas, du rein et surtout des organes génitaux. Les auteurs extrapolent de leurs données que près de 90 000 décès par cancers pourraient être évités si le poids moyen de la population américaine était maintenu à un BMI inférieur à 25 kg/m². Beaucoup de facteurs co-carcinogènes environnementaux sont par ailleurs lipophiles, et susceptibles d'accumulation relative chez l'obèse.

Au vu de l'ensemble de ces complications, il n'est pas étonnant qu'à côté des répercussions psycho-sociales de l'obésité, son coût en termes macroéconomiques est dramatiquement élevé. Il atteint d'ailleurs aux Etats-Unis en 1995 le chiffre de plus de 50 billions de dollars ! (23).

En conclusion, l'épidémie d'obésité doit nous sensibiliser d'autant plus que cette pathologie amène au long cours des complications organiques graves qui in fine contribuent à une augmentation de mortalité (24, 25). Ceci doit évidemment renforcer la vigilance de chaque clinicien dans un esprit de prévention ou de traitement.



RÉFÉRENCES

1. Pi-Sunyer FX : The obesity epidemic : pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity Research*. 2002 ; **10** : 97S-104S.
2. Bray GA : Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003 ; **32** : 787-804.
3. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE *et al.* : Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995 ; **333** : 677-685.
4. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 ; **341** : 1097-1105.
5. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*. De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2^e Edition, 2001.
6. Costa LA, Canani LH, Lisbôa H, Tres G, Gross L : Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004 ; **21** : 252-255.
7. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV *et al.* : Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diab Care* 2004 ; **27** : 781-787.
8. Colditz GA, Willett W, Rotnitzky A *et al.* : Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Int Med*. 1995 ; **122** : 484-486.
9. Hermans MP, Buysschaert M : Prévalence et caractéristiques cliniques de sujets diabétiques de type 2 en fonction de la présence d'un syndrome métabolique selon les critères ATP III. *Diabetes Metabolism*. 2004 ; **30 (S33)** : 104.
10. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J : Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003 ; **32** : 823-854.
11. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW *et al.* : Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004 ; **109** : 594-600.
12. Kolanowski J : Particularités de l'hypertension artérielle associée à l'obésité : de la physiologie à l'approche thérapeutique. *Rev Franç Endocrinol Clin*. 1996 ; **37** : 219-224.
13. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD : Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes : findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2004 ; **47** : 195-203.
14. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE : Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese. Indicators for polysomnography. *CHEST*. 2003 ; **123** : 1134-1141.
15. Gami A, Caples S, Somers V : Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003 ; **32** : 869-894.
16. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE : Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999 ; **159** : 2582-2588.
17. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P : Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma : randomised controlled study. *BMJ*. 2000 ; **320** : 827- 832.
18. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG *et al.* : Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 ; **347** : 305-313.
19. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P : Body-weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women eastern Finland. *Circulation*. 1996 ; **93** : 1372-1379.
20. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC : Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992 ; **55** : 652-658.
21. Nevitt MC : Obesity outcomes in disease management : clinical outcomes for osteoarthritis. *Obesity Research*. 2002 ; **10** : 33S-37S.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ : Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 ; **348** : 1625-1638.
23. Wolf AM, Colditz G : Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res*. 1998 ; **6** : 97-106.
24. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F *et al.* : The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*. 2003 ; **21** : 52-58.
25. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K *et al.* : Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002 ; **346** : 802-810.