

LES COMPLICATIONS DE L'OBESITE

Prof. M. Buysschaert
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Cliniques Universitaires St Luc, B-1200 Bruxelles

L'obésité est une maladie qui, à l'aube du XXIème siècle, évolue sur le mode épidémique (1). Son problème dominant, à côté de l'aspect psycho-social, est celui d'une morbi/mortalité, élevée, lié 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 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 (6).

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)

Dans une étude récente, *Rewers et al.* indique qu'une diminution de sensibilité à l'insuline est corrélé *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* (NHANES) 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'insulinorésistance 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 810,12).

Il est 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 à 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 hyper réactivité bronchique et/ou un reflux gastro-oesophagien sont quelques ébauches d'explication étiopathogénique.

Très récemment, un article de Kenchaïha 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 la 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 augmentation 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 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 interpeller 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 susceptible 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, Willette 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. Health CW : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N. Engl. J. Med.* 1999 ; **341** : 1097-1105
5. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*. De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2^e édition, 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. Rewres 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, Willette 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 ; *in press*
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. Endocrinolo. 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 years follow-up of middle-aged men and women eastern Finland. *Circulation* 1996 ; **93** : 1372-1379
20. Stampfer MJ, Mavlude 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 US 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