

# OBÉSITÉ ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE : de la physiopathologie au traitement

I. GERONOOZ (1), J-M KRZESINSKI (2)

**RÉSUMÉ :** L'obésité est un problème de plus en plus préoccupant dans nos sociétés industrialisées. Elle est fréquemment associée à l'hypertension artérielle (50 % des hypertendus ont un excès de poids et l'hypertension est deux fois plus fréquente quand l'excès de poids est présent). Ces deux pathologies constituent des facteurs de risque importants pour le développement ultérieur d'atteintes cardio-vasculaires. Le but de cet article est de tenter de comprendre les mécanismes complexes reliant l'hypertension à l'excès de poids, et de donner aux cliniciens une stratégie cohérente de prise en charge de ces deux problèmes.

**OVERWEIGHT AND ARTERIAL HYPERTENSION**  
**SUMMARY :** Obesity constitutes a problem of major concern in our industrialized countries. Overweight is frequently associated with hypertension (50 % of hypertensive subjects are obese and the prevalence of hypertension in obese patients is twice that of the normal population). Both pathologies are major cardiovascular risk factors. This review aims at a better understanding of the relationship between hypertension and overweight and at giving to the clinicians simple and consistent guidelines to treat these two medical entities.

**KEYWORDS :** Obesity - Hypertension - Cardiovascular disease

## INTRODUCTION

Dans les pays occidentaux, l'obésité, définie comme une augmentation de la masse grasse, est une maladie fréquente et, de surcroît, en constante progression ces dernières années (1).

Bien entendu, la prévalence de la surcharge pondérale varie considérablement suivant les régions considérées, l'âge des sujets, leur appartenance ethnique, leur sexe et, il faut malheureusement le souligner, leur niveau social. L'obésité semble, en effet, toucher de manière prépondérante les couches moins favorisées de nos sociétés (2).

Enfin, phénomène encore plus inquiétant, les enfants souvent très jeunes sont de plus en plus concernés.

Les répercussions de l'obésité sur la morbidité, la mortalité en général et sur la pathologie cardio-vasculaire en particulier en font un véritable problème de santé publique de plus en plus préoccupant (2, 3).

Une étude prospective récente réalisée aux Etats-Unis (3) sur une cohorte de plus d'un million d'adultes confirme que le risque de mortalité, toutes causes confondues, augmente proportionnellement à l'importance de l'excès de poids dans les deux sexes, et ce pour tous les groupes d'âge considérés. Cette observation ébranle le vieux dogme selon lequel l'effet délétère de l'obésité est moins marqué chez le sujet âgé.

Dans cet article, nous ne passerons pas en revue toutes les pathologies traditionnellement associées à l'obésité, mais nous nous limiterons à détailler le rapport entre obésité et hypertension artérielle. En effet, dans nos régions indus-

trialisées, 50 % des hypertendus ont un excès de poids (4). L'association "hypertension artérielle - excès de poids", déjà présente chez l'enfant, est plus étroite lorsque l'excès de masse grasse est à localisation abdominale préférentielle. L'obésité multiplie par deux la prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes jeunes de moins de 40 ans (4, 5). Avec l'âge, cette relation s'atténue mais persiste néanmoins.

Selon Kannel et coll. (6), pour tout gain de 1 kg, la pression systolique augmente de 1 mmHg. Evidemment, l'obésité n'agit pas seulement sur l'élévation de la pression artérielle, elle joue aussi un rôle majeur dans la genèse d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire comme l'hyperinsulinisme, le diabète de type II ou les dyslipémies.

La mortalité coronarienne augmente d'ailleurs avec l'indice de masse corporelle (fig. 1)

Chez le patient obèse hypertendu, l'hypertrophie ventriculaire gauche est fréquente, conduisant par ailleurs souvent à une insuffisance cardiaque congestive. Le syndrome d'apnée du sommeil, associé d'ailleurs à une résistance aux agents antihypertenseurs, et les accidents vasculaires cérébraux sont également plus fréquents

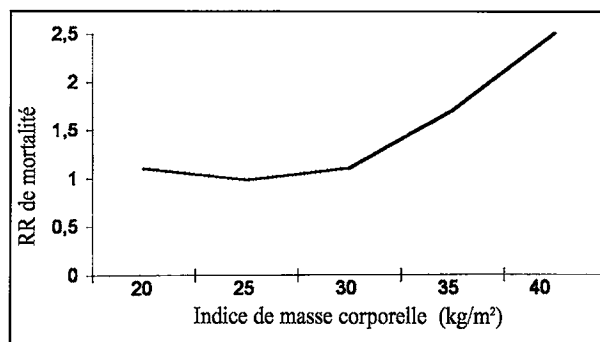


Fig. 1. Risque relatif (RR) de mortalité par coronaropathie en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

(1) Assistante, Médecine interne.

(2) Professeur de Clinique, Agrégé du Service de Néphrologie et Hypertension artérielle (Pr. G. Rorive) CHU Liège, Chef de Service Médecine interne CHU Ourthe-Ambève.

que chez des sujets hypertendus avec un poids normal.

### DÉFINITION DE L'OBÉSITÉ ET DE LA SURCHARGE PONDÉRALE

D'un point de vue médical, la méthode la plus communément répandue pour estimer la corpulence d'un sujet donné consiste à calculer son indice de masse corporelle ou IMC aussi appelé "indice de Quetelet". La formule permettant ce calcul ainsi que les valeurs de référence classiquement adoptées sont représentées dans le tableau I.

TABLEAU I. CALCUL DE L'IMC ET NORMES COMMUNÉMENT ADMISES.

$$\text{IMC} = \frac{\text{POIDS (EN KG)}}{\text{TAILLE (EN M}^2\text{)}}$$

Poids normal	18,5 < IMC < 25
Surcharge pondérale	25 < IMC < 30
Obésité	
Classe 1 (modérée)	30 < IMC < 35
Classe 2 (sévère)	35 < IMC < 40
Classe 3 (morbide)	IMC ≥ 40

L'obésité peut se distinguer selon sa localisation en deux formes : d'abord l'obésité androïde (obésité abdominale, viscérale ou dite "pomme") où le rapport taille/hanches est supérieur à 0,95 chez l'homme et supérieur à 0,80 chez la femme. Selon les recommandations récentes, la distinction devrait plutôt se baser sur la simple mesure de la circonférence de la taille (valeur normale < 92 cm chez l'homme et < 80 cm chez la femme). L'obésité androïde est plus fréquemment associée à l'hypertension artérielle et aux complications métaboliques ou cardiovasculaires. Il existe également une obésité gynoïde ou glutéale ou encore périphérique ou "poire".

### DÉFINITION ET CLASSIFICATION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Chez le sujet obèse, la définition de l'hypertension artérielle est la même que chez le sujet de poids normal. Il faut cependant respecter la règle du bon choix du brassard. En effet, si l'on utilise un brassard conventionnel, on peut surestimer la pression systolique. Pour une circonférence de bras de 42 cm par exemple, cette surestimation peut aller jusque 10 mmHg pour la systolique et la diastolique. La manchette doit couvrir à la fois les deux tiers de la longueur du bras et de sa circonférence.

Une récente recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'Hypertension (7) a rappelé qu'une hypertension artérielle se définit toujours à par-

TABLEAU II. VALEURS OPTIMALES ET PATHOLOGIQUES DE PRESSION ARTÉRIELLE (MMHG).

	PA systolique	PA diastolique
PA optimale	< 120	< 80
PA normale	< 130	< 85
PA normale haute	130-139	85-89
HTA grade 1	140-159	90-99
HTA grade 2	160-179	100-109
HTA grade 3	≥ 180	≥ 110

tir des valeurs de pression artérielle systolique ≥ à 140 mmHg et ≥ à 90 mmHg pour la diastolique. Il existe cependant une pression dite "normale haute" regroupant un nombre important de sujets candidats à développer une hypertension artérielle, notamment lors d'un gain pondéral (PAS entre 130-139 mmHg et PAD entre 85-89 mmHg) (tableau II).

### HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE LIÉE À L'EXCÈS DE POIDS

Les relations potentielles entre obésité et hypertension artérielle sont de mieux en mieux cernées grâce aux progrès de la recherche clinique et de la biologie moléculaire. Chaque excédent de 10 kg par rapport au poids idéal entraîne une élévation de pression artérielle de 3 mmHg pour la PAS et de 2 mmHg pour la PAD. Cette relation apparaît plus marquée en cas d'obésité dite "androïde". Il faut cependant faire remarquer que tout obèse n'est pas nécessairement hypertendu. Il existe donc vraisemblablement une prédisposition génétique.

Le sujet obèse normotendu se caractérise sur le plan hémodynamique par une augmentation du débit cardiaque, une augmentation du volume éjecté à chaque systole, mais des résistances vasculaires périphériques plus basses que le sujet non obèse de même niveau de pression artérielle.

L'augmentation du débit cardiaque est proportionnelle à l'augmentation de l'indice de masse corporelle. Au stade de l'hypertension, les résistances vasculaires périphériques seront augmentées, exposant le cœur de l'obèse hypertendu à une surcharge tant au niveau de la précharge qu'au niveau de la postcharge (8, 9).

Les caractéristiques hormonales de l'obèse hypertendu sont une hypersympathicotomie, un hyperinsulinisme avec insulino-résistance, une augmentation de l'activité de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Virtuellement, tous les patients obèses hypertendus sont insulino-résistants (10, 11), surtout

lorsque l'obésité est centrale. L'hypersympathicotomie est toujours retrouvée, liée à la prise calorique (12), à l'hyperinsulinisme et à une stimulation hypothalamique centrale, peut-être génétique. Ces modifications vont générer une rétention hydrosodée et une hyperfiltration glomérulaire, exposant ainsi le patient à un risque accru de glomérulosclérose.

Le patient obèse hypertendu se caractérise, par ailleurs, par une dysfonction endothéliale favorisée par l'insuline. Un défaut de synthèse de NO est incriminé dans ce mécanisme, mais la cause de cette anomalie n'est pas encore bien comprise.

Récemment, la leptine a été identifiée. Cette protéine, synthétisée par les adipocytes, augmente le tonus sympathique. Une résistance à la leptine a été détectée chez les sujets obèses. Celle-ci peut antagoniser ses effets natriurétiques et de vasodilatation endothélium-dépendante (13). L'insulinorésistance observée lors de la résistance à la leptine s'associe à un taux élevé d'une cytokine, le TNF alpha. Cette cytokine favorise la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux (14). Cette insulinorésistance, c'est-à-dire le défaut de capacité de l'insuline de stimuler le métabolisme glucidique dans le muscle squelettique et son stockage en glycogène, n'affecte pas les autres effets de l'insuline. L'augmentation de pression artérielle pourra s'observer via la stimulation orthosympathique, la rétention sodée, les troubles ioniques du muscle lisse vasculaire, notamment l'augmentation de calcium intracellulaire, et la prolifération cellulaire (fig. 2).

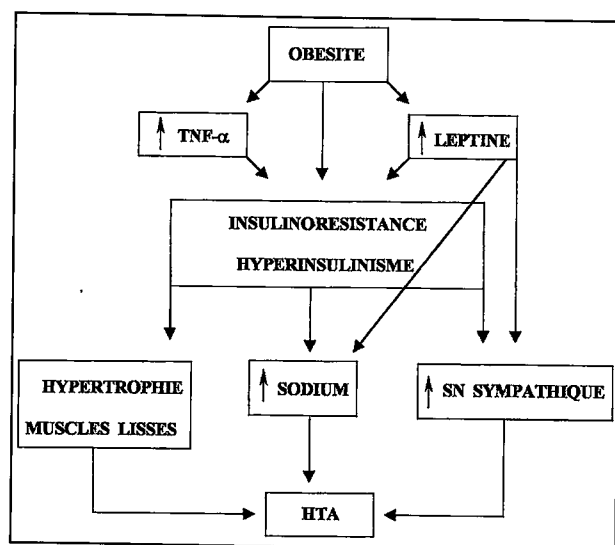


Fig. 2. Relations potentielles obésité-hypertension artérielle.

## PRISE EN CHARGE PRATIQUE DE L'OBÈSE HYPERTENDU

Il est bien admis que la prise en charge de l'augmentation de pression artérielle chez le sujet obèse est plus difficile que la simple prescription d'agents antihypertenseurs.

En effet, le premier traitement sera la perte de poids. Celle-ci est difficile à obtenir et peut-être plus encore à maintenir. Par ailleurs, la dose et le nombre d'agents antihypertenseurs nécessaires au contrôle correct de la pression artérielle seront proportionnels à l'excès de poids (15). L'amaigrissement permet de réduire ce traitement antihypertenseur et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, mais aussi respiratoire, ostéo-articulaire, ...

En consultation, lors de la découverte d'une hypertension artérielle chez un patient présentant un excès de poids, plusieurs points méritent donc une attention toute particulière.

### 1. Anamnèse

Il convient de préciser l'histoire de l'évolution pondérale, d'en préciser l'ancienneté et de connaître d'éventuels facteurs déclenchants, notamment psychologiques. Une enquête sur le mode de vie du patient est importante : anamnèse alimentaire, activité physique, profession, stress, tabagisme, consommation d'alcool (source calorique cachée et à l'origine de diminution de l'adhésion au traitement). Une recherche d'éventuelles complications liées à l'obésité ou à l'hypertension artérielle doit aussi être réalisée. Il faut s'inquiéter de l'existence d'une dyspnée, d'œdèmes, de douleurs thoraciques, de ronflements nocturnes, de grande fatigue diurne laissant suspecter l'existence d'un syndrome d'apnée du sommeil. Enfin, il faut s'enquérir des tentatives de régimes éventuellement effectuées par le patient, des causes de leur échec, de la tolérance vis-à-vis des différents traitements déjà administrés antérieurement et pouvant par ailleurs influencer la pression artérielle tels par exemple des anti-inflammatoires, des gouttes nasales sympathicomimétiques, des amphétamines, des corticoïdes, des contraceptifs oraux.

### 2. Examen clinique

Il sera complet et sera pratiqué avec une attention particulière pour la mesure de la pression artérielle, en adaptant bien sûr la manchette à la circonférence du bras. Il sera nécessaire de réaliser plusieurs mesures au repos en position couchée, assise et debout, et aux deux bras (notamment lors de la première consultation).

La mesure du poids et de la taille est indispensable pour calculer l'IMC. Un rapport taille/hanches ou, plus simplement, la mesure de la circonférence de la taille seront déterminés pour bien préciser le type d'obésité androïde ou gynoïde. On recherchera d'éventuels signes du syndrome de Cushing (vergetures pourpres, faciès lunaire, bosse de bison, ...).

### 3. Examens paracliniques

Ces examens seront d'une part classiques (16) et comprendront des analyses urinaires, un dosage sanguin de créatinine, de potassium, de glycémie, de cholestérol total. A ces tests de laboratoire s'ajouteront le fond d'œil et l'électrocardiogramme. Chez le sujet obèse, il faudra ajouter (vu que l'obésité s'accompagne fréquemment de troubles métaboliques aggravant le pronostic cardio-vasculaire) une détermination biologique de l'acide urique, un bilan lipidique plus complet avec le HDL cholestérol et les triglycérides, un bilan thyroïdien de base (TSH) pour exclure une (très rare) hypothyroïdie. Un échantillon urinaire sera également prélevé pour détecter une micro-albuminurie. En outre, en cas de symptomatologie évocatrice, il faudra effectuer des dosages de catécholamines urinaires à la recherche d'un phéochromocytome, ainsi que des déterminations sur urines de 24 heures de l'aldostéronurie ou de la cortisolurie si des éléments cliniques ou biologiques font suspecter ces pathologies endocriniennes.

Chez le patient obèse hypertendu, l'échographie cardiaque sera indispensable pour déceler une hypertrophie ventriculaire gauche (fréquente). En effet, l'obésité, par une certaine surcharge en volume, favorise cette hypertrophie. Elle sera aggravée par la durée et la sévérité de l'hypertension artérielle. La sensibilité de l'électrocardiogramme pour détecter l'hypertrophie ventriculaire gauche est nettement plus faible chez les sujets avec excès de poids.

Armé de ce bilan de base, on peut démarrer la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle sur un terrain d'obésité. D'autres examens para-cliniques à discuter au cas par cas peuvent cependant être ajoutés au bilan de base.

Par exemple, si une insuffisance rénale est détectée à la biologie, si une artérite de surcharge est présente à l'examen clinique ou s'il existe une discordance importante entre les mesures de pression artérielle en consultation et les répercussions viscérales, on pourra avoir recours à une échographie ou une tomographie abdominale, voire à une scintigraphie rénale MAG 3 avec test au captopril, à une échographie duplex des carotides et/ou à une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.

### CLASSIFICATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Les dernières directives américaines et/ou internationales de prise en charge de l'hypertension artérielle ont particulièrement insisté sur la nécessité de cette évaluation du risque cardio-vasculaire avant tout traitement (7).

Les premières étapes de la prise en charge du patient obèse hypertendu consistent donc à poser avec certitude le diagnostic d'hypertension artérielle, à rechercher l'existence d'une hypertension secondaire qui pourrait faire l'objet d'un traitement étiologique, à rechercher les facteurs de risque associés (diabète, dyslipémie, tabagisme), à rechercher les complications cardio-vasculaires déjà existantes. Grâce aux différents renseignements obtenus, il sera important de déterminer à quel groupe de risque cardio-vasculaire le patient appartient. Ce risque est évalué à 10 ans en fonction des paramètres cités plus haut auxquels il faudra ajouter également l'âge, le sexe et bien sûr le niveau de pression artérielle (tableau III) (17).

A ce stade de la mise au point, un premier traitement peut être lancé. Celui-ci va dépendre bien entendu du risque évalué. Rappelons que le but du traitement est de réduire au maximum le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire.

Les patients appartenant au groupe à risque élevé, voire très élevé, doivent bénéficier d'emblée, outre des mesures hygiéno-diététiques obligatoires, d'un traitement pharmacologique. Par contre, les patients à risque faible ou modéré

TABLEAU III. STRATIFICATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE POUR APPRÉCIER LE PRONOSTIC.

Autres facteurs de risque et/ou maladie associée	PA (mmHg)		
	Grade 1 (HTA légère) PAS 140-159 ou PAD 90-99	Grade 2 (HTA modérée) PAS 160-179 ou PAD 100-109	Grade 3 (HTA sévère) PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
I. Aucun autre facteur de risque	peu de risque	risque modéré	haut risque
II. 1 ou 2 facteurs de risque	risque modéré	risque modéré	très haut risque
III. 3 (ou plus) facteurs de risque ou répercussion de l'HTA ou diabète	haut risque	haut risque	très haut risque
IV. Pathologies associées cardio-vasculaires ou rénales	très haut risque	très haut risque	très haut risque

peuvent n'être traités, pendant une période de 3 à 6 mois, voire 1 an, que par de simples mesures hygiéno-diététiques.

Les patients présentant à la fois une obésité et une hypertension artérielle sont parmi les plus susceptibles de bénéficier avantageusement de ces mesures hygiéno-diététiques (18). Dans une étude publiée en 1989, Stamler et coll. (19) avaient constaté qu'après 5 ans de suivi de ces conseils hygiéno-diététiques donnés à des sujets à pression artérielle normale haute, l'incidence de l'hypertension artérielle était réduite de moitié par rapport à ceux n'ayant pas suivi ces mesures, l'effet favorable sur la pression artérielle étant proportionnel à la perte pondérale.

## TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ASSOCIÉE À L'EXCÈS DE POIDS (tableau IV)

### A. ACTION SUR LA SURCHARGE PONDÉRALE

#### 1. Règles diététiques

La perte de poids constitue, cela va de soi, le traitement idéal de l'hypertension artérielle chez le patient obèse en visant si possible un indice de masse corporelle normal, c'est-à-dire  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ . En présence d'un excès de poids, une perte de 5 kg entraîne déjà une diminution significative de la pression artérielle comparable à celle induite par la prise d'un agent antihypertenseur, c'est-à-dire environ 10 mmHg pour la systolique et 5 mmHg pour la diastolique. Un amaigrissement de cet ordre peut donc normaliser la pression artérielle lors d'une hypertension artérielle de grade 1, mais en outre va permettre un renforcement de l'efficacité des molécules antihypertensives, notamment les diurétiques (20). D'autre part, la perte de poids réduit concomitamment d'autres facteurs de risque comme, par exemple,

les dyslipémies, l'hyperinsulinisme et aussi l'hypertrophie ventriculaire gauche (21).

Diverses méthodes visent à obtenir cette perte pondérale.

Il s'agit d'abord des mesures diététiques : le régime alimentaire constitue la pierre angulaire d'une prise en charge raisonnée de l'obésité qu'elle soit associée ou non à l'hypertension artérielle. Il doit s'agir d'un régime hypocalorique raisonnable, équilibré, prescrit par un médecin ou une diététicienne et ne descendant pas, sauf cas exceptionnel, en dessous de 1.200 Kcal/jour. Il faut bien se rappeler qu'un régime trop strict s'accompagne d'une mauvaise adhésion, le patient se décourageant rapidement, ce qui génère souvent un effet rebond avec une reprise pondérale plus importante que la perte initiale. La consommation d'alcool doit également être freinée (au maximum 1 verre/jour). S'il est bien admis qu'une réduction de poids est nécessaire, l'obtention de celle-ci et, surtout, son maintien sont difficiles. A long terme, la reprise pondérale est fréquente, liée à la difficulté de suivre longtemps des "restrictions nutritionnelles", mais il semble que la pression artérielle reste inférieure au niveau atteint avant régime (22). Nous avons, par ailleurs, démontré que la perte de poids était le paramètre diététique le plus puissant pour la diminution de pression artérielle, bien plus que la diminution de l'apport sodé. Cette dernière mesure n'est pas absolument indispensable dans les conseils à prodiguer chez un patient obèse hypertendu (23).

En résumé, les bénéfices attendus par cette perte de poids sont, outre la baisse de la pression artérielle, l'amélioration de la tolérance au glucose et de l'insulinorésistance, l'abaissement des taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques, la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche par correction des anomalies hémodynamiques cardiaques et la correction de l'hyperfiltration glomérulaire et de la microalbuminurie. La baisse de pression artérielle liée à la perte de poids est plus souvent observée chez les patients avec rapport taille/hanches initialement élevé.

#### 2. Activité physique

A côté des mesures diététiques, l'activité physique régulière est indispensable. Elle sera proposée d'intensité modérée, pratiquée 1 heure trois à quatre fois par semaine. Elle permet à la fois d'aider à la perte de poids, de diminuer les valeurs de pression artérielle du même ordre de grandeur qu'un traitement antihypertenseur et d'améliorer certains paramètres métaboliques

TABLEAU IV. PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE CHEZ LE SUJET OBÈSE.

A. Action sur la surcharge pondérale	
- Règles diététiques :	↓ calories surtout
- Activité physique :	↑ dépense
- Médicaments	- ↑ métabolisme de base
	- ↓ appétit
	- ↓ absorption des aliments ingérés : Orlistat
- Chirurgie	
B. Médicaments antihypertenseurs possibles (toutes les classes sont possibles, mais surtout par ordre décroissant d'intérêt)	
1.	Inhibiteurs du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II)
2.	Antagonistes calciques
3.	Diurétiques faiblement dosés
4.	Agents sympatholytiques (surtout moxonidine)
5.	Bêta-bloquants cardio-sélectifs (mais limitent la perte de poids)

dont la sensibilité à l'insuline, la valeur du cholestérol HDL et donc le pronostic cardio-vasculaire. La pratique régulière d'un sport dynamique d'endurance comme la marche rapide, le vélo, la course à pied, la natation est certainement souhaitable et permet de conserver ou d'améliorer le capital musculaire pendant l'amaigrissement (24).

### 3. Traitements pharmacologiques

A côté de ces mesures hygiéno-diététiques, il existe des traitements pharmacologiques pour favoriser la perte de poids. Si la prise en charge diététique échoue ou est insuffisante, et malheureusement c'est souvent le cas, on aura recours à des médicaments. Vu que l'obésité résulte d'un déséquilibre entre apports et dépenses énergétiques, d'un point de vue théorique on peut imaginer deux types d'approches pharmacologiques opposées. L'une d'entre elles vise à augmenter la dépense énergétique par une action sur le métabolisme de base (mais rappelons que ce métabolisme de base est déjà augmenté proportionnellement à l'excès de poids); l'autre approche, plus classique, consiste à recourir à des médicaments diminuant la prise alimentaire du patient ou l'absorption intestinale des aliments. Actuellement, il faut bien admettre que la plupart des médicaments connus n'ont qu'une efficacité très modeste et/ou des effets secondaires, surtout en l'absence d'un régime bien suivi.

*Action sur le métabolisme de base.*— Un accroissement de la dépense énergétique liée au métabolisme de base constitue un important espoir pour le traitement de l'obésité dans le futur. Des études sur différentes molécules agonistes des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques sont en cours. La sibutramine induirait également un accroissement modeste de la thermogénèse (25).

*Action sur la régulation de l'appétit.*—

1. Les anorexigènes centraux amphétaminiques à action adrénergique, transitoirement retirés du marché en raison d'effets secondaires trop importants et d'une dépendance, viennent d'être réintroduits. Ils ne sont généralement pas conseillés, surtout en présence d'une hypertension artérielle.
2. Les agents sérotoninergiques agissant sur la libération de la sérotonine de type dexfenfluramine ont également été retirés de la vente après l'observation de cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et surtout en association avec d'autres agents telle la phentermine, la mise en évidence de cardiopathies valvulaires.

3. La fluoxétine (Prozac®), inhibiteur du recaptage de la sérotonine, exerce une action anorexigène modeste, mais non durable.

4. La sibutramine inhibe le recaptage à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline. Chez l'animal, elle diminue la prise alimentaire et accroît la thermogénèse. Elle permettrait d'obtenir une perte de poids significative plus importante que sous placebo avec une relation dose/réponse (26). Malheureusement, des effets secondaires ont été décrits tels que légère élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Son autorisation de mise sur le marché en Belgique n'a pas encore été accordée.

*Action sur l'absorption des aliments ingérés.*— L'orlistat (Xenical®), inhibiteur des lipases gastro-intestinales, empêche l'hydrolyse des triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables (27). Différentes études ont montré après un an de traitement, concomitamment à un régime équilibré et surtout pauvre en graisses, une perte de poids significativement accrue par rapport au placebo. La différence moyenne entre les deux groupes était de l'ordre de 3,2 kg. Le principal effet secondaire du médicament en relation directe avec son mécanisme d'action consiste en une stéatorrhée dont la fréquence et la sévérité augmente suivant la quantité de graisse contenue dans l'alimentation. Un point à noter avec l'orlistat est que le regain pondéral est moindre sur une période de deux ans par rapport au simple régime (28). Le coût est élevé pour le patient, supérieur à 3.000 FB/mois, ce qui en limite également l'utilisation.

### 4. Chirurgie bariatrique

La chirurgie permet de diminuer de façon drastique l'ingestion alimentaire du patient obèse et de pallier une motivation souvent déficiente. Différentes techniques ont été mises au point. L'efficacité de ce type de chirurgie est certaine, et cette perte de poids entraîne des améliorations remarquables sur le plan métabolique (29). Néanmoins, cette technique n'est pas dépourvue de risque. Elle peut entraîner, selon la méthode chirurgicale utilisée, un "dumping syndrome", une oesophagite de reflux, des vomissements répétés à l'origine de troubles ioniques. Le recours à la chirurgie constitue un dernier espoir pour certains patients qui ont déjà fait l'objet de diverses approches thérapeutiques infructueuses ou qui doivent, pour des raisons médicales, perdre rapidement un grand nombre de kilos. Il est nécessaire d'évaluer soigneusement l'état psychologique du patient avant de proposer cette technique.

## B. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'HYPERTENSION CHEZ L'OBÈSE

L'utilisation de molécules antihypertensives permet une action plus rapide, plus importante et plus durable sur la pression artérielle que les mesures hygiéno-diététiques. Toutefois, cette utilisation ne permet pas ou peu d'agir sur les perturbations métaboliques et donc de jouer sur les facteurs de risque associés. Comme nous l'avons par ailleurs déjà dit, la dose de chaque molécule utilisée devra être accrue quand l'excès de poids est important et le recours à une polymédication sera très fréquent.

### 1. Les diurétiques

Ceux-ci agissent sur la pression artérielle en diminuant, en aigu, le volume intravasculaire et le débit cardiaque qui, comme nous l'avons dit, sont accrus chez l'obèse. Après quelques semaines, les résistances vasculaires périphériques diminuent. Ces molécules, administrées à fortes doses, aggravent les anomalies endocriniennes notées déjà chez l'obèse : augmentation de l'activité rénine-angiotensine, stimulation du système nerveux sympathique, diminution de la sensibilité à l'insuline et altération du profil lipidique. Une faible dose de diurétiques est donc recommandée, limitant ainsi au maximum les effets secondaires métaboliques.

### 2. Les bêtabloquants

Ils diminuent l'activité sympathique et le débit cardiaque, mais accroissent l'insulino-résistance et la dyslipémie. Les molécules cardio-sélectives ont un effet métabolique moins marqué et doivent être privilégiées lorsque ce type de médicament est choisi. Très récemment, Julius et coll. (30) ont insisté sur la possibilité que l'hypersympathicotomie notée chez l'hyper-tendu favorise l'obésité par diminution des récepteurs  $\beta$ . La difficulté d'amaigrissement notée lors de la prise de  $\beta$ -bloquants chez un obèse y trouve donc une explication séduisante.

### 3. Les agents sympathicolytiques

Les alpha-2 agonistes centraux (clonidine, Catapressan®, guanfacine, Estulic®) sont neutres sur le plan métabolique. Ils diminuent le tonus orthosympathique et contribuent donc à inverser les perturbations hémodynamiques rencontrées chez l'obèse. Jusqu'il y a peu, les effets secondaires anticholinergiques gênaient leur utilisation au long cours. Récemment, de nouveaux agents stimulant les récepteurs imidazole II (en Belgique la moxonidine, Moxon®) sont apparus, ayant les mêmes propriétés hémodynamiques sans les effets secondaires. Il est nécessaire d'at-

tendre d'avoir un certain recul pour valider ce choix dans le traitement de l'hypertension artérielle chez l'obèse.

En ce qui concerne les alpha-1-bloquants, ces molécules augmentent la sensibilité à l'insuline. Il faut cependant être vigilant quant au risque d'hypotension orthostatique. En outre, dans l'étude en cours ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), le Comité de Surveillance a récemment décidé d'interrompre le traitement d'un sous-groupe de patients sous doxazosine (un alpha-1-bloquant) en raison de la survenue d'épisodes de décompensation cardiaque significativement plus fréquents sous ce traitement par comparaison aux autres agents pharmacologiques utilisés dans cette étude (31).

### 4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Chez le sujet obèse, l'activité rénine-angiotensine est accrue. Les IEC contrecarrent ce phénomène. Ils diminuent par ailleurs plus que les autres classes d'agents antihypertenseurs l'hypertrophie ventriculaire gauche et la micro-albuminurie. Leurs effets métaboliques sont plutôt positifs. Ils augmentent notamment la sensibilité à l'insuline et n'ont pas d'effet délétère sur les lipides. Ils restaureraient enfin la dysfonction endothéliale. Une sténose d'artère rénale bilatérale contre-indique leur utilisation.

Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II possèdent des propriétés similaires aux IEC, avec probablement des effets moins marqués pour ce qui est notamment de la sensibilité à l'insuline.

### 5. Les antagonistes calciques

Ils sont considérés comme neutres sur le plan métabolique et leur action antihypertensive est bonne chez l'individu obèse. Leurs effets secondaires tels que l'œdème des chevilles et le flush du visage peuvent rendre leur emploi difficile.

Il faut se rappeler que la cible tensionnelle à atteindre doit être inférieure à 140/90 mmHg, voire 130/85 mmHg, chez le patient diabétique obèse hypertendu. Ceci nécessite souvent des associations de plusieurs agents antihypertenseurs pour atteindre ce niveau.

## EN CONCLUSION

L'obésité, épidémie grandissante de notre société de consommation, s'accompagne fréquemment d'une hypertension artérielle, et ce par des mécanismes multiples, mais aussi



d'autres troubles métaboliques exposant l'obèse à un risque cardio-vasculaire élevé. Une prise en charge globale est donc nécessaire. La perte pondérale constitue la pierre angulaire du traitement de ce type d'hypertension artérielle. Elle nécessite cependant une approche individuelle avec une participation pluridisciplinaire et un soutien psychologique au long cours.

Les médicaments antihypertenseurs doivent souvent être ajoutés en deuxième ligne. Le choix de la classe thérapeutique doit être individualisé en fonction des caractéristiques de chaque patient. Les associations médicamenteuses sont souvent nécessaires pour atteindre l'objectif tensionnel.

## BIBLIOGRAPHIE

1. AFERO, ALFEDIAM, SNDLF.— Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité. *Diab Metab*, 1998, **24**, 10-43.
2. Scheen AJ.— L'épidémiologie des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 87-94.
3. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al.— Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 1097-1105.
4. World Health Organization.— *Obesity : preventing and managing the global epidemic*. Report on a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 june, 1997 (WHO/NUT/NCD/98), 1998.
5. Sjöström CD, Lissner L, Sjoström L.— Relationship between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors : the SOS study. *Obesity Res*, 1997, **5**, 519-530.
6. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL.— Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J*, 1993, **125**, 1154-1158.
7. Guidelines subcommittee - 1999 World Health Organization.— International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension*, 1999, **17**, 151-183.
8. Messerli F, Cristie B, DeCarvalho R, et al.— Obesity in essential hypertension : hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med*, 1981, **141**, 81-85.
9. Messerli F.— Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet*, 1982, **ii**, 1165-1168.
10. Ferrannini E, DeFronzo RA.— The association of hypertension, diabetes, and obesity: a review. *J Nephrol*, 1989, **1**, 3-15.
11. Modan M, Halkin H, Almog S, et al.— Hyperinsulinemia : a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*, 1985, **75**, 809-817.
12. Landsberg L.— Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity. *Clin Exper Hypertension - Theory and Practice*, 1990, **A12**, 817-830.
13. Mark A, Correia M, Morgan D, et al.— Obesity-induced hypertension : new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension*, 1999, **33** (part II), 537-541.
14. Scheen AJ.— From obesity to diabetes : why, when and who? *Acta Clin Belg*, 2000, **55**, 1, 9-15.
15. Modan M, Almog S, Fuchs Z, et al.— Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension*, 1991, **17**, 565-573.
16. Krzesinski JM.— Comment j'explore un patient hypertendu. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 91-92.
17. Krzesinski JM.— Actualisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 683-687.
18. Leiter L, Abbott D, Campbell N, et al.— Recommendations on obesity and weight loss. *Can Med Ass J*, 1999, **160** (suppl 9), S7-S12.
19. Stamler R, Stamler J, Gosch F, et al.— Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. *JAMA*, 1989, **262**, 1801-1807.
20. Langford H, Davis B, Blaufox D, et al.— Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. *Hypertension*, 1991, **17**, 210-217.
21. MacMahon S, Wilcken D, MacDonald G.— The effect of weight reduction on left ventricular mass: a randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 334-339.
22. Schotte D, Stunkard A.— The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med*, 1990, **150**, 1701-1704.
23. Krzesinski JM, Janssens M, Vanderspeeten F, Rorive G.— Importance of weight loss and sodium restriction in the treatment of mild and moderate essential hypertension. *Acta Clin Belg*, 1993, **48**, 234-245.
24. Cleroux J, Feldman RD, Petrella RJ.— Recommendations on physical exercise training. *Can Med Ass J*, 1999, **160**, suppl 9, S21-S28.
25. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, et al.— Thermogenic effects of sibutramine in humans 1-3. *Am J Clin Nutr*, 1998, **68**, 1180-1186.
26. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al.— Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obesity Res*, 1999, **7**, 189-198.
27. Scheen AJ, Ernest PH, Leteixhe MR.— Le médicament du mois : l'orlistat (Xenical®). *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 192-196.
28. Sjoström L, Rissanen A, Andersen T, et al.— Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*, 1998, **352**, 167-172.
29. Luyckx FH, Scheen AJ, Leteixhe MR et al.— Comment je traite ... une obésité sévère et ses anomalies métaboliques par une gastroplastie. *Revue Médicale de Liège*, 1999, **54**, 138-142.
30. Julius S, Valentini M, Palatini P.— Overweight and hypertension : a 2-way street ? *Hypertension*, 2000, **35**, 807-813.
31. Kulbertus H.— L'étude ALLHAT : une recommandation de prudence dans l'emploi des alpha-bloquants pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 754-755.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service Médecine interne CHU Ourthe-Ambève, rue Grandfosse 31, 4130 Esneux.