

# THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES VÉTÉRINAIRES

## Résumé

**Orientation :** Médecine vétérinaire

**Titre de la thèse en Français :** Contribution à l'étude de l'obésité et du métabolisme lipidique chez le chien : relations entre les traitements nutritionnels, la perte de poids et les paramètres sanguins

**Titre de la thèse en Anglais :** Contribution to the study of obesity and lipids metabolism in the dog: relations between nutritional treatments, body weight loss and blood parameters

**Candidat :** Isabelle Jeusette

**Promoteur:** Dr Marianne Diez

**Département et Service :** Département des Productions animales, Service de Nutrition des Animaux domestiques-Unité de Nutrition des Animaux de compagnie, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Belgique

**Date de la défense publique :** 7 mai 2004

**Composition du Jury :**

**Membres internes à la Faculté de Médecine vétérinaire :** J. Detilleux, C. Clercx, J-F. Beckers, J-M. Godeau, J-L. Hornick, L. Istasse, M. Diez

**Membres externes à la Faculté de Médecine vétérinaire :** Prof. S. Daminet (Université de Gand), Prof. Nguyen (Ecole Nationale vétérinaire de Nantes)

## DESCRIPTION DU SUJET

### DE RECHERCHE ABORDÉ

L'obésité est la maladie d'origine nutritionnelle la plus fréquente chez le chien dans les pays industrialisés. La première partie de ce travail concerne la prévention de l'obésité : les effets de la gonadectomie sur les besoins énergétiques des chiennes ont été évalués. En effet, le nombre d'animaux stérilisés étant en augmentation, il est important d'étudier le développement de l'obésité suite à cette intervention. Ensuite, les conséquences de l'obésité, à court et long terme, et de la perte de poids sur différents paramètres sanguins ont été évaluées. Enfin, les variations des paramètres sanguins et des apports énergétiques ont été investiguées au cours d'une phase de maintien du poids corporel. Parallèlement, Les effets de l'incorporation d'un prébiotique, les fructo-oligosaccharides (sc-FOS) à courtes chaînes, dans le cadre du traitement des hyperlipémies et

de l'obésité ont été étudiés. Différents paramètres ont été mesurés : poids et composition corporels, consommations énergétiques, concentrations plasmatiques en leptine, ghreline, cholestérol et triglycérides, paramètres thyroïdiens. La leptine est une hormone adipocytaire qui joue un rôle aigu, indépendant des réserves adipocytaires, et chronique, dépendant des réserves adipocytaires, dans le contrôle de l'équilibre énergétique. La ghreline est une hormone gastrique également impliquée dans le contrôle aigu et chronique de l'équilibre énergétique. Les injections de ghreline augmente l'appétit et l'adiposité. Cette dernière hormone n'a jamais été mesurée chez le chien.

## RÉSULTATS

### Effet de la stérilisation sur les besoins énergétiques de la chienne

Une diminution des apports énergétiques de 30 % a été nécessaire pour maintenir le poids corporel stable après

la stérilisation. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer les besoins énergétiques réduits chez les individus stérilisés : diminution du métabolisme de base ou diminution de l'activité physique. En effet, les chiennes stérilisées soumises à un exercice régulier et recevant une quantité constante d'aliment ne grossissent pas. La distribution d'un aliment complet et équilibré de manière à conserver le poids stable après la stérilisation a permis d'améliorer le rapport masse maigre/masse grasse.

#### **Effet de la distribution *ad libitum* d'un aliment chez les chiennes stérilisées.**

Six mois après la stérilisation, lorsqu'un aliment appétissant a été distribué à volonté, l'ingestion énergétique des chiennes a augmenté de 63 % en moyenne mais l'augmentation était de 84 % le premier mois ; ensuite l'ingestion a diminué. Lorsque l'alimentation a été modifiée après 6 mois, une augmentation de 90 % de l'ingestion a été observée. Le poids corporel a augmenté de façon régulière et les animaux sont devenus obèses. A la fin de la période d'observation, une augmentation de 30 % du poids corporel a été constatée. La majorité (94 %) du gain de poids était constitué de graisse corporelle.

Parallèlement à l'augmentation de l'ingestion alimentaire et à la prise de poids, des modifications des paramètres sanguins ont été observées. Une très forte augmentation de la ghreline plasmatique totale a été observée au cours du premier mois. Il pourrait s'agir d'une tentative de l'organisme de stocker de l'énergie, suite à une période de restriction. Ensuite, la ghrelinémie a diminué, signe d'un équilibre énergétique positif. Les concentrations en leptine plasmatique, TT4, TT3 et TSH ont augmenté. Les modifications de la leptinémie et des paramètres thyroïdiens ont pour but de lutter contre le gain de poids en augmentant le métabolisme de base. En revanche, les concentrations plasmatiques en cholestérol total, triglycérides totaux, insuline et glucose sont restées dans les normes. La leptine serait donc un des premiers paramètres à être modifié en cas de déséquilibre énergétique.

#### **Caractérisation de la phase chronique de l'obésité**

Chez les chiens chroniquement obèses, l'ingestion alimentaire était plus élevée que chez les chiens témoins minces. Les effets de l'obésité sont donc indissociables des effets d'une consommation énergétique élevée. Les chiens chroniquement obèses présentaient une augmentation de la masse maigre, de l'insulinémie et de la leptinémie et une diminution de la ghrelinémie. Une résistance à la leptine et à l'insuline est suspectée. Une augmentation des concentrations en cholestérol et triacylglycérol dans le plasma et les lipoprotéines a été observée. Les concentrations en cholestérol et triacylglycérol dans le plasma total étaient respectivement supérieures à 2,10 et 0,80 g/l. On peut donc parler d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie.

#### **Effet de la modification de la composition de régime chez le chien obèse**

Le changement de régime (hypoénergétique riche en protéine *versus* entretien) a induit une diminution spontanée de 45 % de la consommation énergétique chez les chiens obèses. Une diminution des concentrations en cholestérol et triacylglycérol dans le plasma et dans les différentes lipoprotéines a été observée, de même qu'une diminution de la concentration en leptine plasmatique, avant toute perte de poids. La diminution de la concentration plasmatique en leptine peut indiquer une modification de la composition corporelle ou un équilibre énergétique négatif.

#### **Effet de la perte de poids avec un aliment hypocalorique supplémenté ou non en sc-FOS (2 %MS)**

Pour induire une perte de poids de 1,3 % par semaine chez tous les chiens, une restriction énergétique moyenne de 46 % des apports de départ a été nécessaire. Chez le mâle, 90 % du MER (*Maintenance Energy Requirement*) a permis d'induire et de maintenir la perte de poids. Chez la femelle, la perte de poids a été induite à 79 % du MER et maintenue à 73 % du MER. Ce protocole peut paraître relativement peu restrictif. L'aliment hypoénergétique utilisé était riche en protéines. Or, en terme d'énergie nette, c'est à dire en terme de molécule d'ATP directement disponibles pour l'organisme, les protéines ont un rendement plus faible.

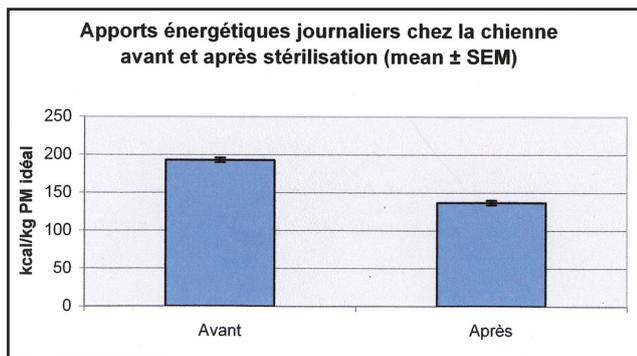
Une diminution significative des concentrations en insuline, et en leptine a été observée. Les concentrations en cholestérol et en triacylglycérol dans le plasma et les différentes lipoprotéines ont également été réduites. Les valeurs sont devenues semblables à celles des chiens témoins. Inversement, une augmentation significative de la ghrelinémie a été observée. Les concentrations en TT4, en TT3 et en FT4 ont diminué significativement. Il pourrait s'agir d'une tentative de l'organisme de lutter contre la perte de poids en diminuant le métabolisme de base et en augmentant l'appétit.

#### **Effet du maintien de poids à long terme**

Les chiens nourris avec un aliment d'entretien après la perte de poids ont été suivis pendant une période de six mois. Les consommations énergétiques moyennes pour maintenir le poids corporel stable étaient plus faibles que chez les chiens obèses. Les effets positifs de la perte de poids sur les paramètres sanguins ont été maintenus à long terme.

#### **Effets des sc-FOS**

Une première étude clinique a été réalisée sur une famille de Collies hypercholestérolémiques, souffrant de lipidose cornéenne. La lipidose cornéenne a diminué chez tous les chiens suite à la supplémentation en sc-FOS mais les effets sur la concentration en cholestérol ont été variables et transitoires. Le poids des chiens a varié au cours de l'étude, ce qui a compliqué l'interprétation des résultats.



Dans le cadre expérimental, globalement, peu d'effets significatifs propres aux sc-FOS ont été observés au cours de l'amaigrissement ou au cours de la période de maintien de poids. L'insulinémie était significativement plus faible chez les chiens supplémentés. Les différentes analyses statistiques utilisées tendent également à montrer une diminution plus importante du cholestérol plasmatique total, du HDL cholestérol, des triglycérides totaux et des VLDL triglycérides chez les chiens supplémentés en sc-FOS au cours de l'amaigrissement bien qu'une amélioration des paramètres sanguins a été observée dans les deux groupes de chiens.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

### Conclusions

Les études menées dans le cadre de ce travail permettent de tirer plusieurs enseignements directement applicables dans le cadre de la prévention et du traitement nutritionnel de l'obésité canine. Ces études confirment des données antérieures et apportent des éléments nouveaux. Les recommandations alimentaires suivantes doivent être retenues.

#### 1. La prévention de l'obésité après la gonadectomie chez la chienne

Suite à la gonadectomie, une diminution de 30 % des apports énergétiques journaliers est recommandée pour maintenir le poids optimal. Cette restriction énergétique est importante et particulièrement nécessaire lorsque la race est prédisposée à l'obésité. Ce degré de restriction doit être considéré comme une recommandation pour calculer le rationnement initial ; par la suite, les quantités de nourriture distribuées doivent être adaptées en fonction du suivi du poids corporel de l'animal pour éviter l'apparition de l'obésité. Il faut également tenir compte du niveau d'activité de l'animal. La restriction énergétique doit être instaurée rapidement après la stérilisation. En effet, dans le cadre de ce travail, une restriction alimentaire a été nécessaire dès les premiers mois qui ont suivi l'intervention pour maintenir le poids corporel constant. Si aucune restriction alimentaire n'est mise en place, une prise de poids importante et rapide est observée. Lorsqu'un aliment est distribué à volonté, les

ingestions alimentaires des chiennes stérilisées augmentent, et ce principalement au cours des premières semaines qui suivent le changement d'aliment. Le gain de poids est alors inévitable et la chienne devient obèse. L'alimentation *ad libitum* est donc particulièrement déconseillée après la stérilisation. Ces points revêtent une grande importance clinique en raison de l'augmentation du nombre de chiens stérilisés.

#### 2. Les conséquences de l'excès pondéral

Il semble qu'à court terme, les modifications du métabolisme des lipides et des glucides ne soient pas significatives. Le métabolisme du chien s'adapte pour lutter contre le surpoids. Chez les chiens en phase chronique de l'obésité, la concentration plasmatique en leptine est augmentée, proportionnellement à l'adiposité. Il semble qu'il existe un phénomène de résistance et par conséquent, l'effet inhibiteur sur l'ingestion alimentaire ne s'exerce pas : l'ingestion alimentaire des chiens obèses est plus élevée que celle des non obèses. Les chiens chroniquement obèses présentent une résistance à l'insuline ainsi que des modifications des concentrations en lipides sanguins. L'obésité chronique est une maladie métabolique grave. Néanmoins, les modifications du métabolisme des lipides et des glucides n'apparaissent pas immédiatement et sont ensuite totalement réversibles lors de la perte de poids. Il est important de sensibiliser les propriétaires à ces observations, tant dans une démarche de prévention que de prise en charge du patient obèse.

#### 3. Le traitement nutritionnel de l'obésité

La mise en place d'un régime hypo-énergétique est le traitement de choix pour le chien obèse. L'utilisation d'un aliment hypo-énergétique et hyper-protéique s'est avérée sûre et efficace. Ce type d'aliment a induit une perte de poids lente et a relativement bien préservé la masse musculaire. La perte de poids a permis une diminution des concentrations plasmatiques en lipides et en insuline. Les effets négatifs de l'obésité sur les paramètres sanguins ont été complètement réversibles : après la perte de poids, aucune différence n'a été observée en comparaison avec les chiens témoins. Ces effets bénéfiques sont maintenus à long terme, à condition de stabiliser le poids corporel. Si le rationnement énergétique reste la méthode recommandée, il faut néanmoins souligner que le simple changement de régime a permis d'améliorer les concentrations plasmatiques en lipides avant la perte de poids. Dans un premier temps, une simple modification de régime est parfois mieux acceptée par le propriétaire qu'une restriction énergétique drastique. Elle est de toute façon préférable à un comportement non interventionniste.

#### 4. Les différences entre les mâles et les femelles

Cette étude confirme que le rationnement énergétique de la femelle doit être plus sévère que celui du mâle. En effet,

chez le mâle, une restriction énergétique constante permet d'atteindre le poids idéal alors que chez la femelle, les apports doivent être diminués au cours de la perte de poids. Deux solutions peuvent être proposées pour la mise en place du traitement nutritionnel de la chienne obèse :

- le rationnement peut être très strict dès le départ, le propriétaire pouvant éventuellement augmenter les quantités au cours de l'amaigrissement. Ce mode de rationnement est moins contraignant pour le propriétaire mais risque d'induire une perte de poids trop rapide et une fonte musculaire plus importante. Cette dernière pourrait être limitée par un exercice physique régulier ;
- une deuxième solution consiste à diminuer les quantités de nourriture de manière à assurer une perte de poids constante. D'un point de vue théorique, une telle adaptation des quantités est préférable pour la préservation de la masse musculaire. Cependant, cette approche est peu pratique car elle nécessite un suivi très régulier du poids corporel et elle est généralement mal acceptée par le propriétaire.

Il faudra adapter l'approche clinique à différents facteurs comme le genre, l'importance et la durée du surpoids, d'éventuels essais d'amaigrissement antérieurs et le profil du propriétaire.

## 5. Le maintien du poids corporel

Les adaptations métaboliques observées au cours du protocole de perte de poids aboutissent à une diminution des besoins énergétiques, exprimés en fonction du poids métabolique idéal, pour maintenir le poids corporel par rapport aux besoins de l'animal obèse. Il apparaît dès lors que, toutes conditions étant égales, un contrôle des apports alimentaires sera nécessaire tout au long de la vie du chien pour éviter un effet rebond ; la situation initiale ne sera jamais rétablie. Une augmentation des dépenses énergétiques est recommandée. Un moyen simple est d'augmenter l'exercice physique.

## 6. Intérêts des sc-FOS

Les sc-FOS ont induit un effet positif au cours de l'amaigrissement au niveau de la concentration plasmatique en insuline chez les animaux à jeun. Ils ont également sensiblement diminué les concentrations plasmatiques en lipides au cours de la perte de poids, tout en permettant de distribuer des quantités d'aliment légèrement supérieures à celles des chiens contrôles. Ces effets s'ajoutent aux propriétés « prébiotiques » déjà connues.

## Perspectives

Après avoir reconnu l'obésité comme étant une maladie majeure dans la population canine, il faut d'abord envisager des perspectives de prévention active, notamment l'impact de la gonadectomie précoce sur le maintien du poids corporel. Aucune étude à l'heure actuelle n'a mesuré objectivement

l'évolution du poids corporel et des besoins énergétiques après la stérilisation précoce des chiennes. D'autre part, les effets de la gonadectomie sur les besoins énergétiques du chien mâle n'ont jamais été évalués à ce jour.

En ce qui concerne le traitement de l'obésité, l'efficacité du traitement nutritionnel est largement prouvée. La difficulté majeure consiste à convaincre le propriétaire de la nécessité de suivre scrupuleusement le protocole recommandé par le vétérinaire, à la fois pour le traitement de l'obésité et le maintien du poids corporel idéal. Il faut noter qu'il n'existe à ce jour aucune donnée clinique publiée sur le suivi pondéral à long terme des animaux qui ont subi un régime hypo-énergétique. Les mesures réalisées au cours d'une période de six mois ont fourni certaines données, mais il serait utile de poursuivre les observations sur une période plus longue.

D'autre part, le rôle des modulateurs hormonaux n'est pas clairement établi chez le chien. Il apparaît cependant que leur mode de fonctionnement est assez semblable à celui observé chez l'homme. A ce titre, le chien peut servir de modèle pour l'étude de l'obésité humaine, comme il sert actuellement de modèle pour l'hypertension. Des essais d'injections de leptine recombinante humaine ont donné de meilleurs résultats chez le chien sain que chez le chien obèse, ce qui confirme l'hypothèse de la résistance à la leptine observée chez les individus obèses. La résistance spontanée à l'insuline a été relativement peu étudiée chez le chien. Les études sur les injections de ghreline chez le chien n'ont pas exploré les effets sur l'équilibre énergétique. Les résistances naturelles spontanées à l'insuline et à la leptine ainsi que les rôles de la ghreline mériteraient d'être étudiés chez le chien.

Si les excès énergétiques associés à la sédentarité sont connus pour être les principaux responsables de l'excès pondéral, les interactions entre la composition nutritionnelle et le développement de l'obésité canine est un sujet encore très méconnu. Les recherches sur le traitement nutritionnel de l'obésité devraient être poursuivies en vue de définir précisément la nature du ou des nutriments responsables des modifications métaboliques.

## REMERCIEMENTS

Cette étude a été menée au Service de Nutrition des Animaux Domestiques de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège grâce au soutien financier du Conseil de la Recherche de l'Université de Liège et de la Fondation Huynen.

Après la stérilisation, chez les femelles, il faut diminuer de 30 % les apports énergétiques journaliers pour maintenir le poids corporel.

---

## PUBLICATIONS ISSUES DU TRAVAIL DE THÈSE

- JEUSETTE I., GRAUWELS M., TONGLLET C., ISTASSE L., DIEZ M. Hypercholesterolaemia in a family of rough Collie dogs. *J. Small Anim. Pract.*, 2004, **45**, 319-324.
- JEUSETTE I., DETILLEUX J., CUVELIER C., ISTASSE L., DIEZ M. *Ad libitum* feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effects on maintenance energy requirements and on blood metabolites. *J. Anim. Physiol. A Anim. Nutr.*, 2004, **88**, 117-121.
- JEUSETTE I., BIOURGE V., NGUYEN P., ISTASSE L., DIEZ M. Energy restriction during a weight loss programme must be stricter in female than in male dogs. In : American College of Veterinary Internal Medicine, Proceedings of the annual ACVIM Forum, Minneapolis, USA, June 9-12, 2004.
- JEUSETTE I., NGUYEN P., LHOEST E., ISTASSE L., DIEZ M. Effect of ovariectomy and ad libitum feeding on body composition, ghrelin and leptin plasma concentrations. In : Proceedings of the 8<sup>th</sup> Conference of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition, Budapest, Hungary, September, 2004.
- JEUSETTE I., LHOEST E., ISTASSE L., DIEZ M. Influence of obesity on plasma lipids and lipoprotein concentrations in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2005, **66**, 81-86.
- JEUSETTE I., DETILLEUX J., SHIBATA H., SAITO M., HONJOH T., DELOBEL A., ISTASSE L., DIEZ M. Effects of obesity and weight loss on plasma ghrelin and leptin concentrations in dogs. *Res.Vet. Sci.*, 2005, sous presse.