

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008 - Thèse n°



***PHYSIOLOGIE DE LA FAIM ET TRAITEMENTS DE
L'OBESITE, AUTRES QUE NUTRITIONNEL :
ETUDE COMPARATIVE CHEZ LE CHIEN ET L'HOMME.***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD – LYON 1
(Médecine – Pharmacie)
et soutenue publiquement le 30 septembre 2008
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

COUTURIER Anne
Née le 4 Mai 1984
à Roanne (42)



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL
Directeur : Stéphane MARTINOT

Mise à jour : 20/03/2008

	PR EX	PR 1	PR 2	ISPV,MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL		
Pathologie infectieuse		M. ARTOIS	A. LACHERETZ	J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHAUVE	G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER		
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT	A. GONTHIER		
Législation et Jurisprudence			C. VERNOZY	S. COLARDELLE (ISPV) D. SERGENTET (stagiaire)		
Bio-informatique - Bio-statistique			A. LACHERETZ	P. SABATIER (HC)		
			ML. DELIGNETTE	K. CHALVET-MONFRAY		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie			T. ROGER	S. SAWAYA	C. BOULOCHER	
Chirurgie et Anesthésiologie		JP. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. REMY	C. CAROZZO K. PORTIER (stagiaire)	S. JUNOT	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHAL D. PIN	P. BELLI D. WATRELOT-VIRIEUX	
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine interne		JL. CADORE	L. CHABANNE	F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIOU	I. BURLOT M. PASTOR C. POUZOT (slamu)	
Imagerie Médicale					F. RIGOUT-PAULIK	
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON		
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETTIN P. GUERIN	S. BUFF	A. C. LEFRANC	G. LESOBRE P. DEBARNOT P. OTZ
Pathologie Animaux de Production	P. BEZILLE	T. ALOGINOUWA		R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND		
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique			JM. BONNET-GARIN	J.J. THIEBAULT (HC)		
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER		T. BURONFOSSE		
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK	F. GRAIN P. JAUSSAUD E. BERNY	V. LAMBERT C. PROUILLAC (stagiaire)		
Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament					T. AVISON (IPAC) G. MARTIN (IPAC)	
Langues						
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine		JL. CADORE		A. BENAMOU-SMITH		
Clinique équine		O. LEPAGE		A. LEBLOND M. GANGL		

Remerciements

A Monsieur le Professeur Claude GHARIB

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Jean-Jacques THIEBAULT

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui a accepté d'encadrer notre travail avec gentillesse et disponibilité,
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur François GARNIER

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse,
Sincères remerciements.

A mes parents

Maman, merci pour ton soutien inconditionnel et ton aide sans limite, merci pour tous ces allers-retours à Lyon quand j'en ai eu besoin.

Papa, merci pour ta compréhension, ton aide et tout ton soutien.

Merci à vous deux d'avoir toujours cru en moi et surtout merci d'avoir été des parents aussi parfaits. Je vous dois tout. Je vous aime.

A toute ma petite famille (pas si petite d'ailleurs !)

A mon frère Laurent à qui je dois l'envie de devenir vétérinaire.

A mes frères Jean-Baptiste et Benoît, pour m'avoir montré qu'une motivation bien ciblée permettait d'atteindre l'objectif fixé.

A mes belles-soeurs Isabelle, Sophie et Marie, devenues des sœurs à mes yeux depuis longtemps.

A mes petits loulous : Mathilde, Lilian, Justine, Amandine, Etienne et Jules. Je vous adore et j'attends les suivants...

A ma marraine

J'admire ta force et ton altruisme dans la vie de tous les jours.

A toute ma famille au sens large (oncles, tantes, cousins, cousines...)

Au groupe 1 (Laurie, Aude, Mariam, Kiu, Emilie, Sibylle)

Avec qui j'ai passé ma meilleure année à l'école. Merci à toutes, pour votre gentillesse, votre humour et votre esprit d'équipe.

Et plus particulièrement merci :

A Laurie, ma sœur de célibat, pour toutes ces discussions où les confidences étaient si faciles.

A ma petite Audette, tout simplement merci d'être comme tu es, je me sens moins seule quand on parle culture et département d'origine !

A Mariam, pour ces 2 ans de voisinage parfait grâce auxquels notre amitié s'est développée.

A Emilie, pour m'avoir supportée en TD ou en clinique pendant toutes ces années.

A tous mes amis de l'école et d'ailleurs

A Violaine et Coralie,

Pour votre amitié, votre soutien et vos encouragements au cours de toutes ces années.

A Catherine et Joël,

Pour m'avoir chaleureusement accueillie chez vous, et pour les merveilleux voyages que nous avons déjà faits ensemble.

A ma Psychopate adorée,

Pour m'avoir montré tout ce qu'il ne fallait pas faire dans l'éducation d'un chien...

A Loïc, mon poulot adoré,

Merci pour ton soutien et tout ton amour.

A la mémoire de mes grands-parents à qui je pense très souvent.

Table des matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	16
LA PHYSIOLOGIE DE LA FAIM ET DE LA SATIETE	17
A. DEFINITIONS.....	17
1. <i>La faim</i>	17
2. <i>L'appétit</i>	17
3. <i>La satiété</i>	17
B. STRUCTURES CENTRALES DE REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE	17
1. <i>Historique</i>	17
2. <i>Structures hypothalamiques impliquées</i>	18
3. <i>Principales structures extra-hypothalamiques impliquées</i>	19
a) Complexe vagal dorsal	19
b) Système limbique	19
4. <i>Populations neuronales impliquées</i>	20
a) Neurones de premier ordre	20
b) Neurones de second ordre	24
c) Autres systèmes neuronaux	26
C. MECANISMES REGULATEURS DE LA PRISE ALIMENTAIRE.....	28
1. <i>Généralités</i>	28
2. <i>Régulation à court et moyen terme</i>	28
a) Faim.....	28
b) Satiété.....	29
3. <i>Régulation à long terme</i>	34
a) Mise en évidence	34
b) Facteurs hormonaux	34
L'OBESITE	41
A. CHEZ L'HOMME.....	41
1. <i>Diagnostic et évaluation du degré d'obésité</i>	41
2. <i>Classification de l'obésité</i>	42
a) Obésité endogène/exogène.....	42
b) Obésité hypertrophique/hyperplasique.....	43
c) Classification clinique : androïde/gynécoïde	43
3. <i>Prévalence</i>	43
a) Obésité en France	43
b) Obésité dans le monde.....	45
4. <i>Physiopathologie</i>	47
a) Tissus adipeux	47
b) Hypertrophie et hyperplasie des adipocytes.....	48
c) Conséquences néfastes de l'obésité.....	49
5. <i>Phases</i>	50
a) Phase dynamique.....	50

b)	Phase statique	50
6.	<i>Etiologie et facteurs prédisposant à l'obésité</i>	51
a)	Obésité primaire	51
b)	Obésité secondaire.....	62
7.	<i>Conséquences de l'obésité</i>	63
a)	Mortalité	63
b)	Maladies chroniques.....	64
c)	Atteintes respiratoires.....	66
d)	Troubles métaboliques	67
e)	Complications digestives.....	68
f)	Inconvénients chirurgicaux (anesthésie)	69
g)	Troubles psychologiques.....	69
B.	QU'EN EST-T-IL CHEZ LE CHIEN ?	70
1.	<i>Diagnostic et évaluation du degré d'obésité</i>	70
a)	Poids corporel.....	70
b)	Indice de masse corporelle	73
c)	Mesures morphométriques	75
d)	Méthode par ultrasons	75
e)	Impédance bio-électrique	76
f)	Absorptiométrie biphotonique aux rayons X à double énergie.....	76
g)	Isotopes lourds.....	77
2.	<i>Prévalence</i>	77
3.	<i>Physiopathologie</i>	78
4.	<i>Phases</i>	78
5.	<i>Etiologie de l'obésité</i>	78
6.	<i>Facteurs de risque de l'obésité</i>	79
a)	Facteurs prédisposants.....	79
b)	Facteurs déterminants.....	82
7.	<i>Conséquences de l'obésité</i>	85
a)	Conséquences communes à l'homme et au chien	85
b)	Conséquences spécifiques au chien.....	88
LES TRAITEMENTS DE L'OBESITE.....		90
A.	THERAPEUTIQUE DISPONIBLE	90
1.	<i>Chez l'homme</i>	90
a)	Soutien psychologique	90
b)	Activité physique.....	91
c)	Traitement médical.....	93
d)	Méthodes chirurgicales	101
2.	<i>Chez le chien</i>	107
a)	Soutien psychologique	108
b)	Activité physique.....	108
c)	Traitement médical.....	108
B.	PERSPECTIVES D'AVENIR.....	115
1.	<i>Molécules visant à réduire l'apport énergétique</i>	115
a)	Antagonistes des médiateurs orexigènes.....	115
b)	Agoniste de médiateurs anorexigènes	116
2.	<i>Molécules visant à augmenter les dépenses énergétiques</i>	117
3.	<i>Autres</i>	118
a)	La déhydro-épiandrosterone (DHEA).....	118

b) Facteurs favorisant l'oxydation des acides gras	118
C. CONSEQUENCES PRATIQUES : CONDUITE A TENIR FACE A UN CHIEN OBESE.....	118
1. <i>Préliminaires</i>	119
a) Examen clinique : Etablir le diagnostic.....	119
b) Obtenir l'adhésion du propriétaire	120
c) Anamnèse alimentaire	121
d) Objectif de poids	121
e) Etablir un programme de perte de poids	122
2. <i>Choisir un traitement adapté</i>	122
3. <i>Suivi clinique du chien et soutien psychologique des propriétaires</i>	126
CONCLUSION	128
BIBLIOGRAPHIE	130

Table des illustrations

Liste des tableaux

Tableau 1: Récapitulation des principaux peptides ayant une fonction dans la régulation de la faim (principaux lieux de production).....	38
Tableau 2 : Prévalence de l'obésité chez l'homme, selon le sexe, en % (d'après Saint Pol 2007).....	44
Tableau 3 : Caractéristiques des patients étudiés dans l'étude IDEA (d'après Balkau et al 2007).....	45
Tableau 4 : Apports énergétiques des différents nutriments (d'après Diez et Nguyen 2006a)	57
Tableau 5 : Standard de poids en fonction des races de chiens (en kg) (d'après Burkholder et Toll 2002).....	71
Tableau 6 : Indice corporel en 5 points (d'après Diez et Nguyen 2006a).....	74
Tableau 7 : Fréquence de chiens dont le poids dépasse de 15% le poids optimal	78
Tableau 8 : Effets secondaires des chirurgies de l'obésité en fonction du type d'intervention	102
Tableau 9 : Effet du mitratapide sur la perte de poids chez le chien (d'après EMEA 2006b)	111
Tableau 10 : Effets secondaires observés chez 360 chiens au cours d'un essai clinique sur le mitratapide (d'après EMEA 2006b).....	112
Tableau 11 : Evolution de la dose de dirlozapide pendant le traitement, si la perte de poids mensuelle est inférieure à 3 % du poids corporel (d'après EMEA 2007b).....	113
Tableau 12 : Signes cliniques permettant le diagnostic différentiel entre obésité simple, hypothyroïdie et hyperadrénocorticisme (d'après Lewis et al 1987).....	119
Tableau 13 : Démarche pratique et chronologique à adopter face à un animal en surpoids..	127

Liste des figures

Figure 1:Section frontale de l'hypothalamus (d'après Fix 2006)	19
Figure 2 : Modèle des différentes aires centrales intervenant dans la régulation du comportement alimentaire (d'après Zizzari 2007)	20
Figure 3 : Contrôle de la prise alimentaire par les principaux acteurs hypothalamiques de 1 ^{er} ordre	23
Figure 4 : Populations neuronales intervenant dans le contrôle hypothalamique de la faim (d'après Siliard 2007).....	25
Figure 5 : Effets de la leptine sur les principaux acteurs hypothalamiques (de premier ordre) du contrôle de la prise alimentaire (Figure 3 complétée).....	37
Figure 6 : Régulation neuro-physiologique de la prise alimentaire (d'après Hesseman 2002)	39
Figure 7 : Prévalence de l'obésité par zone d'étude et d'aménagement du territoire (d'après Saint Pol 2007).....	44
Figure 8 : Fréquence de surpoids et d'obésité en fonction des régions chez les hommes (A) et les femmes (B) (d'après Balkau et al 2007).....	46
Figure 9 : Effets d'un apport énergétique supérieur aux besoins sur le bilan énergétique et le poids, objectivant les phases de l'obésité (d'après OMS 2003).....	51
Figure 10 : Influences s'exerçant sur le bilan énergétique (ETA : thermogenèse post-prandiale) (d'après OMS 2003).....	62
Figure 11 : Mécanisme d'action de la sibutramine (d'après Goubely 2003).....	95
Figure 12 : Mécanisme d'action de l'orlistat	97
Figure 13 : Gastroplastie verticale calibrée (d'après Msika 2006)	104
Figure 14 : Gastroplastie à anneau modulable (d'après Msika 2006 et Mouiel 2001)	104
Figure 15 : Court-circuit gastrique (d'après Msika 2006).....	105
Figure 16 : Intervention de Scopinaro (d'après Lachowsky 2008).....	106
Figure 17 : Duodenal Switch (d'après Lachowsky 2008).....	106
Figure 18 : Absorption des triglycérides après un repas riche en triglycérides, avec ou sans traitement au mitratapide (d'après Vandaele 2007)	111
Figure 19 : Exemple de feuille de suivi de l'obésité d'un chien (d'après Burkholder et Toll 2002).....	124

Abréviations

AP	Area Postrema
APF	Aire Périfornicale
ARC	Noyau Arqué hypothalamique
AGL	Acides Gras Libres
AgRP	Agouti-Related Peptid (Peptide apparenté à la protéine agouti)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine Monophosphate Cyclique
Apo A	Apolipoprotéine A
CART	Cocaïne and Amphetamine Regulated Transcript (Transcrit régulé par la cocaïne et l'amphétamine)
CCK	Cholécystokinine
CP	Circonférence Pelvienne
CPT1	Carnitine Palmitoyl Transférase 1
CRH	Corticotropin Releasing Hormone (Corticolibérine)
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DMX	Noyau Dorsal Moteur du nerf vague (X)
EM	Energie Métabolisable
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FSH	Follicle Stimulating Hormone (Hormone de stimulation folliculaire)
GABA	Gamma Aminobutyrique Acid (Acide Gamma-AminoButyrique)
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormone (Gonadolibérine)
HDL	High Density Lipoprotein (α -lipoprotéine)
ICV	Intra Cérébroventriculaire
IDEA	International Day for Evaluation of Abdominal Obesity
IL6	Interleukine 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
JG	Longueur Jarret-Genou
LDL	Low Density Lipoprotein (β -lipoprotéine)
LH	Hormone Lutéinisante
LHA	Latéral Hypothalamic Area (Aire latérale hypothalamique)

LHS	Lipase Hormono-Sensible
LPL	Lipoprotéine Lipase
MCH	Melanin Concentrating Hormone (Hormone de concentration de la mélanine)
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone (Mélano-stimuline)
MTP	Microsomal Triglycéride Transfer Protein (Protéine microsomale de transfert des triglycérides)
NIH	National Institutes of Health (Instituts nationaux de la santé)
NPY	Neuropeptide Y
NTS	Noyau du Tractus Solitaire
PCR	Poids Corporel Relatif
PNNS	Programme National Nutrition Santé
POMC	Pro-OpioMélanocortine
PPAR γ	Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (Récepteurs γ activés par les proliférateurs de péroxisomes)
PVN	Paraventricular Nucleus (Noyau paraventriculaire)
PYY3-36	Peptide YY 3-36
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SHNA	Stéatohépatite Non Alcoolique
SNC	Système Nerveux Central
TG	Triglycéride
TNF	Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone (Thyréolibérine)
UCP	Uncoupling protein (Protéine découplante)
USEN	Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelle
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Pré- β -lipoprotéine)

Introduction

La régulation de la prise alimentaire permettant un maintien de la constance pondérale (homéostasie pondérale), est issue d'un ensemble de systèmes complexes, reposant sur de nombreux signaux périphériques intégrés dans des structures cérébrales diverses.

La compréhension des étapes de cette régulation permet d'expliquer certains troubles alimentaires et de mettre en place des traitements.

Actuellement, l'intérêt de l'étude de ces mécanismes réside notamment dans la lutte contre le développement de l'obésité dans les pays développés.

Si cette dernière a une importance esthétique non négligeable chez l'homme comme chez le chien du point de vue de certains propriétaires, il faut être conscient que cet inconvénient est loin d'être le plus important. En effet, son retentissement sur le métabolisme, les systèmes cardiaque, respiratoire, locomoteur ou encore la vie sociale (chez l'homme) altère la qualité de vie du sujet obèse, allant jusqu'à augmenter les risques de mortalité.

Face à son incidence et aux nombreuses conséquences néfastes qui en découlent, l'obésité a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une maladie. Elle est considérée comme épidémique depuis quelques années.

Il est primordial de limiter sa persistance et son aggravation chez les sujets atteints. Son traitement, exigeant et souvent établi à long terme, doit reposer sur des modifications radicales du mode de vie du patient. Ainsi la restriction calorique et l'activité physique constituent la base de toute prise en charge, associées à un soutien psychologique. Cependant, les résultats obtenus n'étant pas toujours ceux attendus, le recours à d'autres méthodes (chirurgicales ou pharmacologiques) est parfois envisagé.

Après avoir étudié dans une première partie les aspects physiologiques de la régulation de la faim, nous aborderons dans un second temps les principales données relatives à l'obésité chez l'homme et le chien. Puis, dans une dernière partie, nous décrirons les principales possibilités thérapeutiques, autres qu'alimentaires, qui existent à l'heure actuelle, pour lutter contre cette maladie grave et chronique, dans les deux espèces.

La physiologie de la faim et de la satiété

A. Définitions

1. La faim

Cette sensation correspond au besoin physiologique de manger. Le sujet ressent de la faiblesse, de l'anxiété, une « sensation de creux à l'estomac » qui le stimulent pour rechercher de la nourriture et manger.

Cette sensation n'est pas spécifique d'un aliment contrairement à l'appétit. (Goubely 2003)

2. L'appétit

Cette sensation correspond à l'envie de manger un produit en particulier procurant du plaisir. Des phénomènes d'apprentissage et de mémoire permettent la sélection de certains aliments.

Il n'est pas forcément relié à un besoin physiologique de se nourrir. (Goubely 2003)

Cependant, il faut préciser que ce terme est souvent utilisé, de manière abusive, à la place du précédent.

3. La satiété

La satiété est la sensation inverse de la faim. Elle apparaît lorsque cette dernière disparaît et met donc un terme à la prise alimentaire. Elle dure jusqu'à ce que des mécanismes déclenchent la réapparition de la faim. (Goubely 2003)

B. Structures centrales de régulation de la prise alimentaire

1. Historique

Il a été établi avec les travaux de Hetherington et Ranson en 1940 que le système nerveux central (SNC) joue un rôle essentiel dans la régulation de la faim. C'est ensuite dans les années 1950, que l'implication de l'hypothalamus est démontrée grâce aux expériences de Anand et Brobeck. Ils sont à l'origine d'une conception dualiste évoquant l'existence de 2 centres principaux de régulation de la faim situés au niveau de l'hypothalamus. (Jean et Lebrun 2004)

En effet, une stimulation de l'aire latérale de l'hypothalamus entraîne une augmentation de la prise de nourriture chez l'animal d'expérimentation. A l'inverse, la destruction bilatérale de cette aire entraîne une anorexie sévère et mortelle.

D'autre part, une stimulation électrique du noyau ventro-médian de l'hypothalamus entraîne une aphagie totale liée à une sensation de satiété, alors que sa destruction bilatérale déclenche une hyperphagie allant jusqu'à l'obésité grave en cas d'apports alimentaires illimités.

Cet ensemble d'expériences a donc permis de conclure à la présence d'un centre de la faim localisé dans l'aire latérale de l'hypothalamus et d'un centre de la satiété dans le noyau ventro-médian de l'hypothalamus. (Guiton et Hall 2003)

Cependant, cette théorie bipolaire est actuellement critiquée et remise en question par de nouvelles découvertes (Jean et Lebrun 2004). En effet, la mise en évidence progressive de populations neuronales capables de réguler la prise alimentaire permet aujourd'hui de parler de réseaux neuronaux de régulation. (Beck 2003)

2. Structures hypothalamiques impliquées

Le noyau arqué localisé dans la partie médio-basale de l'hypothalamus est pourvu d'une barrière hémato-encéphalique relativement perméable permettant le passage de certains messagers circulants (leptine, insuline..). Il contient deux types de neurones : le premier, situé dans la partie ventro-médiane du noyau, constitue le système orexigène, et le second dans la partie latérale du noyau est plutôt anorexigène.

Ces neurones projettent leur axone :

-au sein même du noyau arqué. On devine donc la présence d'interactions entre les deux groupes de neurones. D'une manière générale, lorsqu'un système est freiné, l'autre est stimulé.

-vers le **noyau paraventriculaire** et l'**hypothalamus latéral** qui intègrent les signaux orexigènes ou anorexigènes et les transmettent par l'intermédiaire d'autres neurones.

D'autres structures, moins importantes, mais en relation avec les premières interviennent également :

-le **noyau ventro-médian** (ancien centre de la satiété) est riche en récepteurs de la leptine

-le **noyau dorso-médian** intervient dans l'initiation de la prise alimentaire et contient également des récepteurs à la leptine et à l'insuline. (Hesseman 2002, Gourcerol et al 2006, Jegou et al 2003)

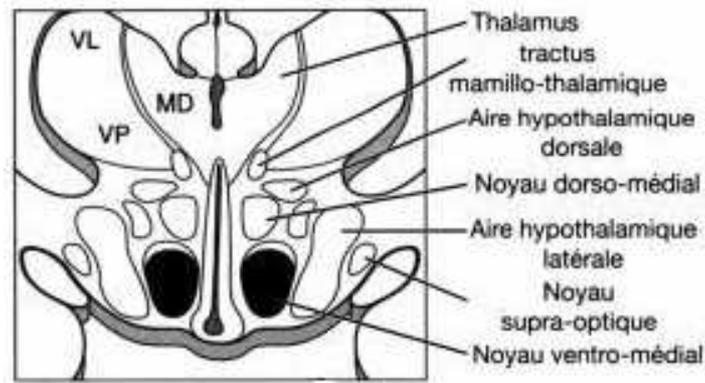


Figure 1: Section frontale de l'hypothalamus (d'après Fix 2006)

VL : Noyau Ventral Latéral, VP : Noyau Ventral Postérieur, MD : Noyau Dorsal Médial du thalamus.

3. Principales structures extra-hypothalamiques impliquées

De nombreuses interactions fonctionnelles existent entre l'hypothalamus et d'autres structures du SNC, du tronc cérébral en particulier, pour coordonner l'ensemble des phénomènes de régulation. (Beck 2003)

a) Complexe vagal dorsal

Ce complexe est formé de 3 noyaux :

- le noyau du tractus solitaire où projettent les fibres afférentes (nerf vague, nerf glosso-pharyngiens...) reliées aux récepteurs des stimuli orosensoriels (gustatifs, mécanorécepteurs, chémorécepteurs)
- l'area postrema pouvant détecter des signaux présents dans le sang ou le liquide céphalorachidien.
- le noyau dorsal moteur du nerf vague (Jean et Lebrun 2004)

b) Système limbique

Il intervient dans cette régulation à différents niveaux. En effet, des destructions partielles de l'amygdale entraînent soit une augmentation, soit une diminution de l'alimentation en fonction de la zone lésée. En outre, la stimulation de certaines zones induit des actes mécaniques de prise alimentaire. Enfin, la plus importante propriété de l'amygdale est observée en cas de destruction bilatérale de celle-ci ; on observe alors une « cécité psychique » dans le choix des aliments c'est-à-dire que l'animal ne choisit plus le type ou la qualité de la nourriture qu'il mange.

On en conclut donc que l'amygdale a un rôle non négligeable dans le mécanisme de la faim, dans l'apprentissage et le conditionnement. (Guiton et Hall 2003)

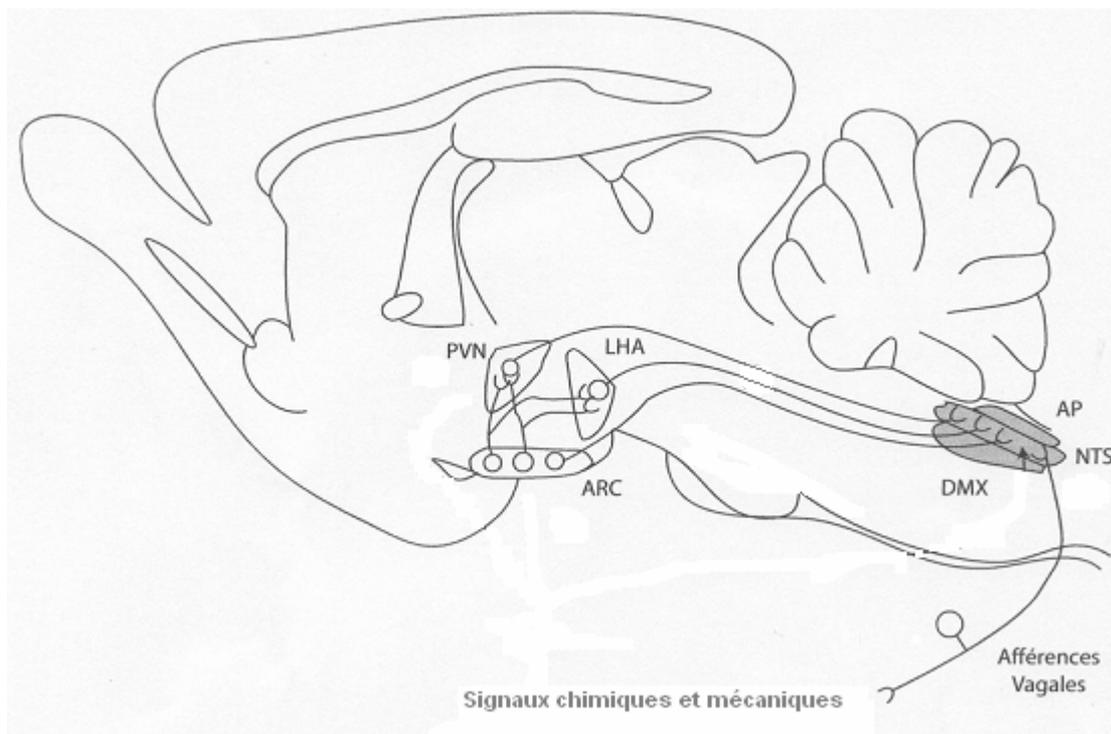


Figure 2 : Modèle des différentes aires centrales intervenant dans la régulation du comportement alimentaire (d'après Zizzari 2007)
PVN:Noyau ParaVentriculaire, LHA:Aire Latérale Hypothalamique, ARC:Noyau Arqué hypothalamique, NTS:Noyau du Tractus Solitaire, AP:Area Postrema, DMX:Noyau Dorsal Moteur du nerf vague

4. Populations neuronales impliquées

Les circuits neuronaux que nous avons évoqués précédemment peuvent être classés en neurones de premier et second ordre, en fonction de l'origine des informations qui leur parviennent :

- neurones de premier ordre : informations périphériques par voie sanguine, nerveuse (vagale)
- neurones de second ordre : informations centrales (neurones de premier ordre)

a) Neurones de premier ordre

Les neurones de premier ordre ont leur corps cellulaire localisé dans le noyau arqué ; ils peuvent donc directement recevoir les informations de la périphérie. En effet, proche de l'éminence médiane et du troisième ventricule, la perméabilité relative de la barrière hémato-méningée qui règne à ce niveau, permet le passage et l'action des métabolites périphériques. (Ziegler et Quilliot 2005)

Ils expriment entre autres des récepteurs à l'insuline et à la leptine. (Jean et Lebrun 2004)

On retrouve deux populations neuronales :

(1) Neurones ventromédians exprimant des peptides orexigènes

Des peptides périphériques comme la leptine ou la ghréline agissent sur des neurones produisant le neuropeptide Y (NPY) et l'agouti-related peptid (AgRP). **On parle de neurones NPY/AgRP** (Jean et Lebrun 2004). Un tiers de ces neurones synthétisent également l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). (Gourcerol et al 2006, Jegou et al 2003)

(a) Le neuropeptide Y

Le neuropeptide Y est composé de 36 acides aminés. Il peut se fixer au niveau de six récepteurs dont deux seraient majoritairement impliqués dans la prise alimentaire : Y1 et Y5. Il est présent en abondance dans le noyau arqué hypothalamique (ARC). L'injection de ce neuropeptide dans l'hypothalamus démultiplie la prise alimentaire. De plus, son ARNm diminue dans l'hypothalamus pendant la phase de satiété (Ganong 2001). Ceci confirme l'effet orexigène de ce polypeptide.

Cependant, l'inactivation du gène du neuropeptide Y chez des souris (« NPY-knockout-mice ») n'entraîne pas de phénotype particulier. Cette observation laisse supposer que d'autres voies puissent prendre le relais en cas d'absence de NPY chez les souris « NPY-knockout-mice ».

On peut également préciser que les neurones à NPY possèdent un récepteur présynaptique Y2. La fixation de NPY sur ce récepteur freine sa libération, d'où la présence d'un rétrocontrôle négatif de NPY sur lui-même.

Des antagonistes du neuropeptide Y et de son récepteur sont en cours de développement et pourraient avoir des indications thérapeutiques intéressantes. (Hofbauer 2002, Strader et al 1997)

(b) L'agouti related peptid

Ce peptide de 132 acides aminés, apparenté à la protéine Agouti, est principalement retrouvé dans les neurones du noyau arqué et possède également un effet orexigène. Il agit en tant qu'inhibiteur endogène des récepteurs centraux du sous-type mélanocortine de type MC3R et MC4R à l' α -MSH (hormone anorexigène). L'expression accrue de ce peptide ou son injection au niveau central entraîne une prise de poids liée au blocage de l'action de l' α -MSH. Enfin, on peut remarquer que son expression est accrue chez la souris ob/ob (déficiente en leptine)

situant ainsi l'action de l'AgRP en aval de la leptine, cette dernière inhibant la production de l'AgRP. (Hesseman 2002, Hofbauer 2002, Jegou et al 2003)

(c) L'acide gamma-amino-butyrique

Un tiers de ces neurones sécrètent également le facteur orexigène GABA. Ce neuropeptide agit en ayant une action inhibitrice sur les neurones anorexigènes POMC. (Jegou et al 2003)

L'effet orexigène de ces neurones NPY/AgRP découle de deux voies d'action des neuropeptides :

- un effet orexigène directe de NPY
- une effet orexigène indirecte : l'AgRP bloque l'effet anorexigène de l' α -MSH ; le NPY et le GABA ont un effet inhibiteur sur les neurones à POMC.

Leur activité est freinée par la leptine et l'insuline.

(2) *Neurones latéraux exprimant des peptides anorexigènes*

Ces neurones libèrent la pro-opiomélanocortine (POMC) et le *cocaine and amphetamine regulated transcript* (CART), ayant une action anorexigène. On parle alors de neurones POMC/CART dont la stimulation est due en partie à la leptine. (Jean et Lebrun 2004)

(a) La pro-opiomélanocortine

La POMC est une protéine de 266 acides aminés. Après plusieurs clivages, elle génère plusieurs peptides : l' α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone), le γ -MSH et les endorphines. L' α -MSH diminue la faim et le poids corporel à terme, en se fixant sur des récepteurs spécifiques du sous-type mélanocortine de type 4 (MCR-4). Le récepteur MCR-3 permet le rétrocontrôle des neurones à POMC par l' α -MSH.

En cas d'absence du précurseur POMC (mutation), de l' α -MSH elle-même, ou de ses récepteurs, une obésité sévère s'installe rapidement, chez l'homme comme chez l'animal.

Le cas particulier des souris dites « Agouti » doit être évoqué. On observe chez certaines souris obèses une surexpression de la protéine agouti due à une mutation spontanée. Cette protéine, normalement produite uniquement au niveau de la peau, est un inhibiteur endogène de la production de mélanine par blocage de l'action de l' α -MSH sur le récepteur MCR-1. Elle entraîne une coloration claire du pelage. Cependant en cas de mutation, elle peut alors

être produite dans l'hypothalamus et entraîne un blocage local de l'action de l' α -MSH. Les souris Agouti-A^y présente une obésité associée à une couleur claire du pelage.

L'AgRP agit de la même manière au niveau hypothalamique, mais dans des conditions physiologiques. (Hofbauer 2002, Zizzari 2007)

(b) Le cocaïne and amphetamine regulated transcript

Deux protéines CART de 116 et 129 acides aminés sont présentes dans le cerveau du rat, particulièrement au niveau du noyau arqué, du noyau paraventriculaire (PVN) et de l'aire hypothalamique latérale (LHA). Ces protéines possèdent des sites de clivage à l'origine de plusieurs fragments actifs. Certains ont été retrouvés in vivo (fragment **55-102**), chez le rat et le mouton notamment ; d'autres ont été étudiés mais n'ont pas encore été observés dans la nature. L'administration intra-cérébroventriculaire (ICV) des fragments **55-102**, **42-89** ou **82-103**, entraîne une baisse de la prise alimentaire. De plus, une déficience en CART ou l'utilisation d'anticorps anti-CART entraîne une augmentation de la prise alimentaire, confirmant le rôle anorexigène de celui-ci. (Friedman 1998, Zizzari 2007, Rohner-Jeanrenaud et al 2002)

En résumé, le CART et l' α -MSH inhibent la prise alimentaire. De plus, l' α -MSH inhibe l'effet orexigène des neurones NPY/AgRP, et limite sa propre production grâce à un effet rétrocontrôle de sa fixation sur les récepteurs MC3-R. (Jegou et al 2003)

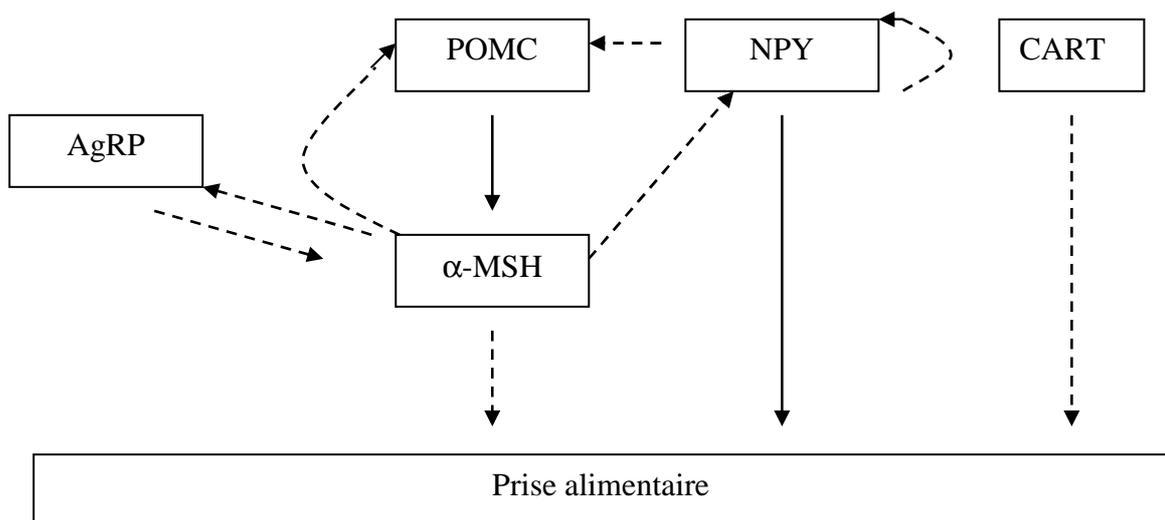


Figure 3 : Contrôle de la prise alimentaire par les principaux acteurs hypothalamiques de 1^{er} ordre

—————▶ : Effet positif

- - - - -▶ : Effet inhibiteur

Les neurones de premier ordre transmettent ensuite les informations à d'autres neurones n'étant pas en relation directe avec la périphérie : les neurones de second ordre.

b) Neurones de second ordre

Les neurones de second ordre regroupent :

- des neurones orexigènes : les neurones à MCH (Melanin Concentrating Hormone) et les neurones à orexines
- des neurones anorexigènes à corticolibérines (CRH) et thyroïdolibérines (TRH).

(1) Les neurones à hormone de concentration de la mélanine (Melanin Concentrating Hormon)

Les neurones contenant la MCH, peptide cyclique composée de 19 acides aminés, se situent principalement dans l'hypothalamus latéral, la zona incerta et l'aire périfornicale (APF). L'expression de la MCH est augmentée en cas de jeûne et son administration entraîne une augmentation de la prise alimentaire, plus faible qu'avec le NPY, mais ceci fait d'elle une neurohormone orexigène.

Deux récepteurs existent : MCH-R1 et MCH-R2 mais seul le premier semble être réellement impliqué dans le comportement alimentaire chez le rat. En effet, ce sous-type est exprimé au niveau du système nerveux central et l'utilisation d'un antagoniste de ce récepteur inhibe l'effet orexigène de la MCH. (Zizzari 2007)

(2) Les neurones à orexine

L'orexine se présente sous deux formes : l'orexine A (hypocrétine 1) de 33 acides aminés et l'orexine B (hypocrétine 2) de 28 acides aminés, issus de la prépro-orexine. Ces neurones sont situés dans l'hypothalamus latéral et postérieur et dans l'aire périfornicale ; ils innervent le noyau arqué, le noyau du tractus solitaire et d'autres noyaux entrant dans le comportement alimentaire. Il existe deux types de récepteurs OX 2 et OX 1 pour lequel l'orexine A a une meilleure affinité.

Chez le rat, la synthèse d'ARNm de prépro-orexine et de OX1 augmente en cas d'absence de nourriture, et une administration aiguë d'orexine augmente la prise alimentaire. On en déduit le rôle orexigène de l'orexine, comme son nom l'évoque. Cependant, administrée à plus long terme, elle n'entraîne pas de modification des stocks lipidiques grâce à une modulation des

prises alimentaires de la nuit qui diminuent par rapport à la journée. (Hesseman 2002, Zizzari 2007)

Il faut noter la présence de **neurons gluco-sensibles** dans le noyau ventro-médian et l'hypothalamus latéral, entre autres. Ils perçoivent une baisse de la glycémie et libèrent alors des orexines. Le glucose étant la principale source d'énergie du système nerveux central et la réserve étant assez restreinte, la perception de l'hypoglycémie est fine et rapide. (Beck 2003)

(3) Les neurones à corticolibérines

La corticolibérine ou corticotropin releasing hormon (CRH) est un neuropeptide de 41 acides aminés synthétisé et secrété dans le noyau paraventriculaire. Ses récepteurs centraux se situent à ce même niveau. Administrée centralement, elle induit une baisse de la prise alimentaire et du poids, associée à une augmentation de dépense énergétique. De plus, son expression baisse après un jeûne chez le rat. Enfin, elle stimule l'axe hypophyso-corticosurrénalien et à l'inverse, les corticoïdes rétroinhibent sa synthèse.

La CRH est, en conclusion, une puissante hormone anorexigène. (Hesseman 2002, Jean et Lebrun 2004, Zizzari 2007)

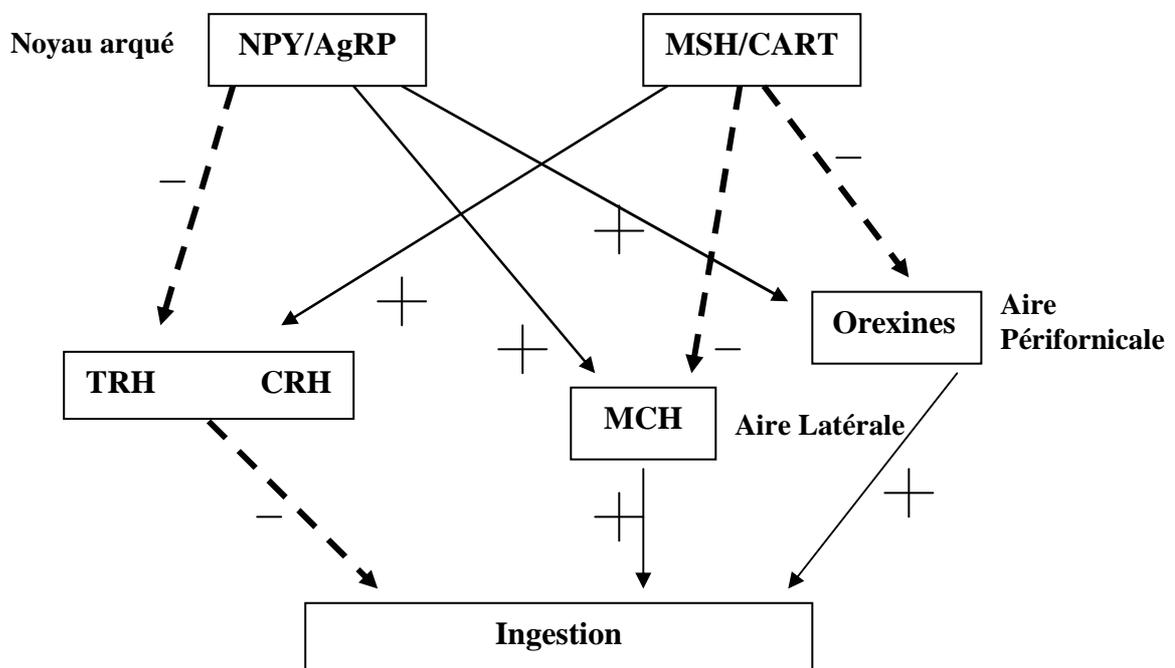


Figure 4 : Populations neuronales intervenant dans le contrôle hypothalamique de la faim (d'après Siliard 2007)

- Neurone excitateur
- - -→ Neurone inhibiteur

Il faut noter que le NPY, l'AgRP, la MCH et les orexines sont des signaux orexigènes inhibés par la présence de leptine, hormone anorexigène détaillée ultérieurement, de manière directe ou indirecte.

c) Autres systèmes neuronaux

(1) Monoamines

Les souris dont le gène dopamine β -hydroxylase est inactivé, n'expriment ni adrénaline ni noradrénaline. Elles voient alors leur consommation alimentaire augmenter. On comprend donc l'implication des catécholamines au rôle anorexigène dans le mécanisme de la faim. Les fibres adrénergiques et noradrénergiques innervent largement le noyau paraventriculaire hypothalamique et agissent à ce niveau.

Les amphétamines et les drogues apparentées agissent probablement en libérant de la noradrénaline dans le système nerveux central, pour diminuer l'appétit. (Hesseman 2002, Ganong 2001)

Les effets de la dopamine sont plus complexes puisqu'elle est anorexigène au niveau hypothalamique et plutôt orexigène en fonction de la sensation de plaisir liée à la gustation, au niveau du noyau accumbens.

D'autres molécules, comme l'histamine ou la sérotonine stimulent des récepteurs présents dans l'hypothalamus médian ou le noyau paraventriculaire et ont une action anorexigène. (Costentin 2003)

(2) Endocannabinoïdes et opiacés

Ces médiateurs, impliqués dans le contrôle de la sensation douloureuse et les systèmes de perception du plaisir, modulent également de façon complexe le comportement alimentaire.

(a) Les opiacés

Des molécules telles que les endorphines ou les enképhalines interviennent dans la régulation de ce comportement. L'intervention de ces molécules a été prouvée à l'aide d'une expérience sur des rats. Ainsi, si on pince la queue d'un rat 10 minutes bi-quotidiennement, l'animal devient hyperphagique et obèse. Or, ce n'est plus le cas lorsque le même pincement est associé à l'administration de naloxone (antagoniste des morphiniques). On pense donc à

l'action d'endorphines endogènes sur le comportement alimentaire au niveau des structures hypothalamiques.

Les opiacés sont issus du clivage de la POMC : β -endorphine (la plus importante), dynorphine et enképhaline. Injectés au niveau central, ils augmentent la durée de la prise alimentaire sans induire l'initiation du repas.

Ainsi, dans des conditions nutritionnelles plaisantes, ces peptides interviennent à très court terme en entraînant un prolongement de la prise de nourriture et donc une suralimentation. Ils augmentent la consommation des aliments préférés. (Nicolaidis 1983)

(b) Les endocannabinoïdes

Le Δ 9-tétrahydrocannabinol, identifié en 1964, est l'un des principaux composants du cannabis dont les propriétés orexigènes sont connues depuis très longtemps.

Il existe des molécules endogènes possédant une structure très proche de celui-ci : les endocannabinoïdes. On trouve ainsi deux molécules endogènes principales non peptidiques : l'anandamide et le 2-arachidonoyl-glycérol identifiées en 1992 et 1995

Cet ensemble de molécules semblables, exogènes et endogènes, induit, même à faible dose, une augmentation de la prise de nourriture en agissant sur la durée d'ingestion d'éléments sucrés principalement et donc généralement plus palatables (c'est-à-dire dont la texture, le goût et l'odeur sont agréables).

Les cannabinoïdes possèdent deux types de récepteurs : CB1 et CB2 identifiés en 1988. CB1 est retrouvé dans l'hypothalamus, les adipocytes, les hépatocytes et le muscle alors que CB2 est surtout présent sur les cellules du système immunitaire. Lors de l'étude d'un modèle animal où le gène CB1 est inactivé (CB1 « knock-out), ou lors de l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 (le SR 141716), on observe une réduction de l'appétit associée à terme à une perte de poids corporel avec une masse grasse réduite. On suspecte aussi l'intervention de ces récepteurs, présents au niveau des adipocytes et des hépatocytes, sur la stimulation de la lipogenèse. (Beck 2003, Thissen 2005)

Ainsi, face à une alimentation palatable, les systèmes à endocannabinoïdes et opiacés ont une action orexigène entraînant un prolongement de la durée des repas, tel un système de récompense endogène.

C. Mécanismes régulateurs de la prise alimentaire

1. Généralités

Les différentes structures que nous venons d'étudier permettent d'intégrer des informations concernant la prise alimentaire et l'équilibre énergétique d'un sujet, et de modifier le comportement alimentaire en conséquence.

Deux types de régulation existent :

-Une régulation à court ou moyen terme : les caractéristiques du repas ingéré (volume, composition) vont induire la satiété plus ou moins rapidement, et plus ou moins longtemps.

-Une régulation à long terme : l'état d'adiposité du sujet et les concentrations hormonales qui en découlent, permettent de moduler la régulation précédente.

2. Régulation à court et moyen terme

a) Faim

L'initiation du repas et son prolongement sont actuellement expliqués par différents signaux.

(1) Signaux métaboliques

En mesurant à des intervalles très rapprochés la glycémie de rats, Louis-Sylvestre et Le Magnen ont montré que celle-ci baissait de 10-12% quelques minutes avant le repas. De plus, si on perfuse une solution de glucose par voie intraveineuse juste avant un repas, celui-ci est repoussé de quelques minutes ou heures, sur un sujet ayant libre accès à de la nourriture.

La faim apparaît donc dans les minutes qui suivent une diminution de la glycémie d'environ 10%. (Beck 2003)

L'ensemble de ces expériences concorde avec l'hypothèse glucostatique de Mayer (1952) selon laquelle le repas est déclenché lorsque la concentration en substrats énergétiques passe en dessous d'une valeur seuil. Ainsi, une glycémie basse agit au niveau de glucorécepteurs périphériques vagues ou splanchniques au niveau du tube digestif et au niveau des neurones glucosensibles centraux évoqués précédemment. Puis, lorsque ces réserves sont reconstituées, le repas s'arrête. Le Magnen a notamment établi une relation linéaire entre la taille d'un repas spontané et le temps le séparant du suivant. (Jean et Lebrun 2004, Jean-Blain 2002)

De plus, les teneurs sanguines en acides aminés (hypothèse aminostatique) et acides gras (hypothèse lipostatique) ont également une importance dans l'apparition de la faim, mais plus

négligeable que celle des glucides, de part leur abondance et surtout leur importance dans le métabolisme des cellules nerveuses.

D'ailleurs, l'hypothèse ischymétrique expliquerait l'apparition de la faim par l'association de tous ces facteurs métaboliques. En effet, la faim serait déclenchée par la diminution de molécules riches en énergie aux niveaux des récepteurs centraux (et donc de leur utilisation métabolique), qu'ils s'agissent de glucides, de lipides ou de protéines. (Nicolaïdis 1983)

(2) Signaux orosensoriels

Les sensations olfactives et visuelles interviennent dans l'initiation du repas. De plus, une fois ce dernier commencé, des stimuli orosensoriels peuvent exercer un rétrocontrôle positif sur le comportement alimentaire maintenant ainsi la séquence d'ingestion.

Ces stimuli proviennent de l'activation de certains récepteurs (mécano-, chémo-, thermorécepteurs....) localisés en région oro-pharyngée. Ils sont reliés aux fibres afférentes qui cheminent dans les nerfs trijumeaux, faciaux, glosso-pharyngiens et vagues et se projettent au niveau du tronc cérébral (noyau du tractus solitaire). Ainsi, la distribution d'un aliment plus palatable à la fin d'un repas relance l'ingestion et augmente la quantité totale ingérée, expérimentalement. On peut parler de rassasiement sensoriel spécifique ; l'ingéré calorique est supérieur en cas de menus variés ad libitum. Ce phénomène est certainement lié à l'action des opiacés et endocannabinoïdes au niveau central. (Jean et Lebrun 2004, Jean-Blain 2002)

b) Satiété

(1) Signaux sensoriels

L'arrivée de nourriture dans le tube digestif déclenchent des stimuli post-ingestifs, pré- et post-absorptifs ayant un rétrocontrôle négatif entraînant une sensation de satiété. (Jean et Lebrun 2004)

(2) Signaux digestifs

(a) Mécaniques

Ces signaux mécaniques interviennent à plusieurs niveaux.

(i) Récepteurs oraux

Dès l'arrivée de la nourriture dans la cavité buccale, des signaux évaluant la quantité ingérée sont envoyés. Expérimentalement, un animal porteur d'une fistule oesophagienne empêchant le passage de la nourriture dans le tube digestif, voit sa faim diminuer après « l'ingestion » d'une certaine quantité de nourriture. Ceci se produit donc sans aucune distension du tube digestif et sans digestion. On pense que différents facteurs oraux tels que le mâchonnement, la salivation ou la déglutition mesurent l'ingestion alimentaire et inhibent ainsi la prise alimentaire.

Cependant, cette action est moins durable (20-40minutes) et précoce que celle due à la distension gastro-intestinale. (Guiton et Hall 2003)

(ii) Réplétion du tube digestif

Chez le rat, la distension de l'estomac, par un ballon ou une matière inerte introduite expérimentalement, réduit la prise alimentaire. De plus, ceci n'est plus vrai en cas de section du nerf vague. On peut en conclure qu'il existe des récepteurs sensibles à l'étirement, dans la paroi de l'estomac. Ceux-ci transmettent un signal de satiété aux centres nerveux par voie vagale.

Cependant, chez un rat porteur d'une fistule gastrique, la satiété apparaît lorsqu'on infuse un mélange nutritif dans le duodénum. La dilatation gastrique n'est donc pas indispensable à l'apparition de la satiété.

De plus, l'importance de ce facteur est relative en fonction de l'espèce concernée. En effet, chez le chien, la capacité physiologique de dilatation gastrique est élevée. Les conséquences du remplissage et de la distension sont donc moins importantes que chez d'autres espèces comme l'homme. Les facteurs métaboliques et sensoriels sont alors prioritaires. (Chemineau et al 1999, Guiton et Hall 2003, Jean et Lebrun 2004)

(b) Chémorécepteurs de l'intestin grêle

Des récepteurs situés dans la paroi intestinale analysent le contenu digestif et transmettent le message au cerveau, par voie sanguine et vagale. Le glucose agit par exemple au niveau de ces récepteurs périphériques en diminuant la quantité ingérée. Cependant, il faut des peptides et des lipides dans la ration pour obtenir une satiété complète ; il s'agit donc de chémorécepteurs spécifiques des principaux nutriments. (Jean-Blain 2002)

(c) Hormones et peptides digestifs

L'absence ou la présence d'aliments dans le tube digestif entraîne la sécrétion de peptides ayant une action directe ou indirecte (fibres vagues) au niveau central. La ghréline est le seul de ces peptides ayant un rôle orexigène. (Ziegler et Quilliot 2005)

(i) La ghréline

La ghréline est une hormone peptidique principalement sécrétée par les cellules neuro-endocrines du fundus de l'estomac. Cependant, elle est également produite au niveau de l'intestin grêle, du colon, et du thalamus, en plus faible proportion.

Une étude réalisée sur le rat a montré que la ghrélinémie est à son maximum en cas de jeûne et chute rapidement après un repas. Sa concentration est donc en rapport avec la prise d'aliments. De plus, injectée par voie intra-péritonéale ou ICV, elle stimule la prise de nourriture et l'adipogenèse. Enfin, l'administration centrale d'un antagoniste de la ghréline chez l'animal induit une réduction de la prise alimentaire.

On en déduit que la ghréline est une hormone peptidique anabolisante et stimulant l'appétit, contrairement aux nombreux autres peptides intestinaux qui exercent l'effet inverse.

Elle agit à différents niveaux :

-Au niveau central : elle active les neurones à NPY/AgRP et inhibe la libération d' α -MSH. Les orexines sont également impliqués dans son mécanisme d'action car les effets orexigènes de la ghréline sont diminués chez la souris déficiente en orexines.

Elle peut agir en se fixant directement sur ses récepteurs situés dans de nombreux noyaux hypothalamiques dont le noyau arqué, ou transmettre son message orexigène par voie vagale.

-Au niveau gastro-intestinal : la ghréline stimule la sécrétion d'acide gastrique et stimule la vidange gastrique permettant d'accroître la capacité d'ingestion totale.

-Au niveau du pancréas : Elle inhibe la sécrétion d'insuline au rôle anorexigène comme nous le verrons plus loin.

La régulation de la synthèse de ghréline concerne de nombreux facteurs. La production de ghréline est diminuée en post-prandial en fonction de l'énergie ingérée (les graisses diminuent sa production). La leptine et l'insuline, hormones anorexigènes détaillées ultérieurement, inhibent également sa production.

Enfin, il existe un rétrocontrôle immédiat de sa sécrétion lié à l'acidité gastrique. En effet, en fin de repas lorsque la sécrétion d'acide gastrique est très importante, les effets et la sécrétion de ghréline diminuent. (Beck 2003, Garweg et al 2005, Tounian et al 2005, Gourcerol et al 2006)

(ii) L'obestatine

L'obestatine est une hormone peptidique gastrique susceptible d'être dérivée du précurseur de la ghréline. Cependant, elle a les effets inverses de cette dernière. En effet, elle diminue la faim, provoque une perte de poids chez l'animal, ralentit la vidange gastrique et diminue la contractilité intestinale. Pour cela, elle agit au niveau gastrique, intestinal et hypothalamique où elle se lie au récepteur GPR 39 appartenant à la même famille que les récepteurs de la ghréline. (Gourcerol et al 2006)

(iii) Le peptide YY (PYY 3-36)

Il s'agit d'une hormone sécrétée par des cellules endocrines de l'intestin grêle distal et du colon, intervenant dans l'arrêt de la prise alimentaire. Elle appartient à la famille du neuropeptide Y mais est anorexigène.

La teneur sanguine en PYY3-36 augmente en fonction de la quantité de calories ingérées et reste ensuite élevée pendant plusieurs heures, entraînant un effet de satiété.

Il agit au niveau des neurones de premier ordre. Ce peptide est un agoniste des récepteurs Y2 des neurones NPY. Or, les agonistes Y2 permettent l'hyperpolarisation des neurones NPY/AgRP et inhibe la libération de NPY. Il agit également en limitant la transmission des neurones à GABA ayant une action inhibitrice sur les neurones anorexigènes POMC et augmente donc indirectement l'effet anorexigène de ces derniers. De plus, l'administration de PYY3-36 diminue le taux plasmatique de ghréline. (Gourcerol et al 2006, Jegou et al 2003, Zizzari 2007)

(iv) La cholécystokinine (CCK)

La CCK est sécrétée par les cellules neuro-endocrines de la muqueuse duodénale en présence de nutriments dans le tube digestif (Jean et Lebrun 2004). Elle réduit la durée des repas et leur taille mais n'induit pas de perte de poids car la fréquence des repas s'adapte en conséquence.

Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs : des récepteurs viscéraux (récepteurs CCK-A) et des récepteurs centraux dans l'area postrema et l'hypothalamus (récepteurs CCK-A et CCK-B). Des antagonistes sélectifs de ces deux types de récepteurs inhibent la satiété et augmentent la prise calorique, ce qui accrédite l'effet satiétogène de la CCK. De plus, une vagotomie sous-diaphragmatique diminue l'effet de la CCK, évoquant le passage par voie vagale des informations associées aux récepteurs viscéraux. (Ganong 2001, Gourcerol et al 2006, Zizzari 2007)

(v) L'entérostatine, l'apolipoprotéine A IV, la neurotensine

Il s'agit de trois peptides anorexigènes synthétisés principalement après l'ingestion de lipides. L'entérostatine est issue du clivage de la procolipase trouvée dans l'antrum gastrique ou les cellules exocrines pancréatiques. Elle retarde le début du repas et diminue sa durée et sa taille, surtout si celui-ci est riche en graisse. De plus, lorsque glucides, protéines et lipides sont proposés séparément, l'entérostatine inhibe spécifiquement la consommation de graisse. Elle agit en activant le noyau du tractus solitaire et le noyau paraventriculaire hypothalamique via la branche hépatique du nerf vague. Son rôle n'est peut-être significatif que chez les individus ayant une préférence marquée pour les lipides.

L'apolipoprotéine A IV (Apo A IV) est une glycoprotéine surtout produite dans l'intestin grêle. Cette synthèse est stimulée par l'absorption et le transport vers la lymphe des lipides. En effet, c'est la synthèse des chylomicrons qui en est à l'origine.

La neurotensine est synthétisée de manière croissante du duodénum à l'iléon, et présente dans l'hypothalamus. (Beck 2003)

(vi) Les peptides de la famille du glucagon ou glucagon-like-peptide (GLP1 et 2)

Ces peptides synthétisés par les cellules L de la muqueuse intestinale sont anorexigènes, ils dérivent du précurseur du glucagon. On les retrouve également dans le cerveau, et leur administration centrale comme périphérique diminue la prise alimentaire. (Beck 2003, Gourcerol et al 2006, Zizzari 2007)

(3) Signaux métaboliques

Comme nous l'avons évoqué avec les neurones glucosensibles, les centres nerveux sont capables de percevoir les concentrations sanguines de certains métabolites. Par exemple, une augmentation de la glycémie perçue au niveau de ces neurones entraîne une baisse de l'appétit ; en effet, le centre de l'appétit est inhibé lorsque le taux d'utilisation du glucose est élevé (Beck 2003, Ganong 2001). En accord avec les différentes hypothèses évoquées dans le chapitre relatif aux signaux métaboliques de la faim, une augmentation de concentration de ces métabolites entraîne l'apparition de la satiété. (Guiton et Hall 2003)

Le métabolisme des cellules nerveuses intégratrices reflèterait le métabolisme de toutes les cellules de l'organisme et agirait de sorte à maintenir un équilibre énergétique correct pour leur fonctionnement.

3. Régulation à long terme

a) Mise en évidence

Lorsqu'on augmente expérimentalement la réserve graisseuse d'un rat par gavage, et qu'on le replace ensuite dans un contexte alimentaire normal, celui-ci va réduire spontanément sa consommation jusqu'à récupération de son poids initial. A l'inverse, une période de jeûne sera suivie d'une période d'hyperphagie permettant également un retour au poids normal.

On peut donc envisager l'existence d'un rétrocontrôle de la prise alimentaire à partir du tissu adipeux. Ceci est confirmé par des expériences de parabiose réalisées par Hervey en 1958. Ces expériences consistent à mettre en contact le tissu sous-cutané de deux sujets et permettre ainsi la diffusion de substances hormonales de l'un vers l'autre. Un rat rendu obèse expérimentalement par gavage ou lésions des noyaux hypothalamiques ventro-médians est mis en parabiose avec un rat normal, on constate alors que ce dernier devient aphagique et perd du poids. Un facteur humoral lié à l'obésité a donc agit chez le rat normal en le rendant anorexique. Son manque d'action chez le rat obèse ayant subi des lésions hypothalamiques laisse supposer que ce facteur agit à ce niveau.

Par la suite, des expériences complémentaires ont permis d'affiner les connaissances sur ce facteur (Jean-Blain 2002). On utilise alors des souris dont l'obésité est obtenue par mutation autosomique récessive au niveau du gène ob. Ainsi, le même type de préparation chirurgicale entre cette dernière (ob/ob) et une souris normale entraîne une diminution d'appétit chez les souris ob/ob alors que le comportement alimentaire des autres reste stable. Cette expérience permet de conclure que les souris ob/ob ne possèdent pas le facteur entraînant une baisse de la prise alimentaire présente chez les souris normales OB/OB. La protéine codée par le gène en question a été identifiée récemment. Il s'agit de la leptine dont nous reparlerons plus loin.

Enfin, une autre expérience réalisée par Coleman avec des souris normales et des souris db/db (mutation au niveau du gène db) évoque cette fois une déficience en récepteurs à ce facteur.

Toutes ces expériences mettent donc en évidence la relation entre adiposité du sujet et équilibre faim/satiété, témoignant de l'existence de mécanismes de régulation à long terme. (Friedman 1998, Chemineau et al 1999)

b) Facteurs hormonaux

(1) L'insuline

L'insuline est synthétisée par les cellules β -pancréatiques en cas d'hyperglycémie, notamment après un repas. Sa concentration varie également en fonction de l'adiposité de l'organisme. En effet, les concentrations en insuline sont plus élevées chez les individus obèses.

Son importante action anorexigène vient de sa fixation sur des récepteurs situés sur des neurones du noyau arqué de l'hypothalamus :

-elle inhibe l'action orexigène des neurones NPY. (Beck 2003)

-de plus, la baisse de prise alimentaire observée après une administration d'insuline peut être bloquée par des antagonistes de la POMC, elle agirait donc également en augmentant l'expression de POMC (Zizzari 2007).

Enfin, il a été démontré que l'insuline accentue les effets satiétogènes de la CCK au niveau central (Jean et Lebrun 2004).

Elle est produite rapidement après un repas, ce qui l'oppose au facteur que nous allons envisager maintenant : la leptine.

(2) La leptine

L'existence potentielle d'une hormone synthétisée par le tissu adipeux et régulant la prise alimentaire est évoquée depuis les années 1950, mais ce n'est que récemment et grâce à des techniques de biologie et de génétique moléculaire, que son existence a été prouvée.

Le gène *ob* a été isolé par clonage et code une protéine : la leptine (du grec *leptos* : mince). (Chemineau et al 2005)

(a) Synthèse

Cette hormone de 167 acides aminés chez les mammifères, appartenant à la famille des cytokines, est synthétisée principalement dans les adipocytes. Cependant, elle est également produite, en plus faible quantité, par le placenta et l'épithélium gastrique. (Jean-Blain 2002)

La leptinémie baisse en cas d'amaigrissement et augmente dans le cas de certaines obésités. On peut donc en déduire une de ses caractéristiques : sa concentration plasmatique est corrélée positivement à la masse adipeuse et à l'indice de masse corporelle chez l'homme. (Friedman 1998)

Les adipocytes de grande taille contenant plus de triglycérides, auraient des membranes sous tension entraînant une production plus importante de l'ARNm du gène *OB*. Ainsi, on aurait une production de leptine plus importante que par les adipocytes de petite taille.

Sa sécrétion ne se fait pas de manière continue au cours du temps mais de manière pulsatile avec une fréquence allant jusqu'à 30 décharges par jour. (Jean-Blain 2002)

La synthèse de leptine est stimulée par la présence de glucocorticoïdes, insuline et glucose chez les rongeurs. (Chemineau et al 2005).

(b) Récepteurs

Le gène *db* est à l'origine du récepteur à la leptine retrouvé sous 5 formes en fonction de l'épissage alternatif ; cependant seule la forme longue peut transduire le message.

La perfusion ICV de leptine à une dose de 3ng/h a la même action (épuisement des réserves adipeuses) qu'une administration périphérique de 500ng/h. Cette différence de posologie nécessaire suggère que le système nerveux central est le site majeur d'action de la leptine. (Friedman 1998)

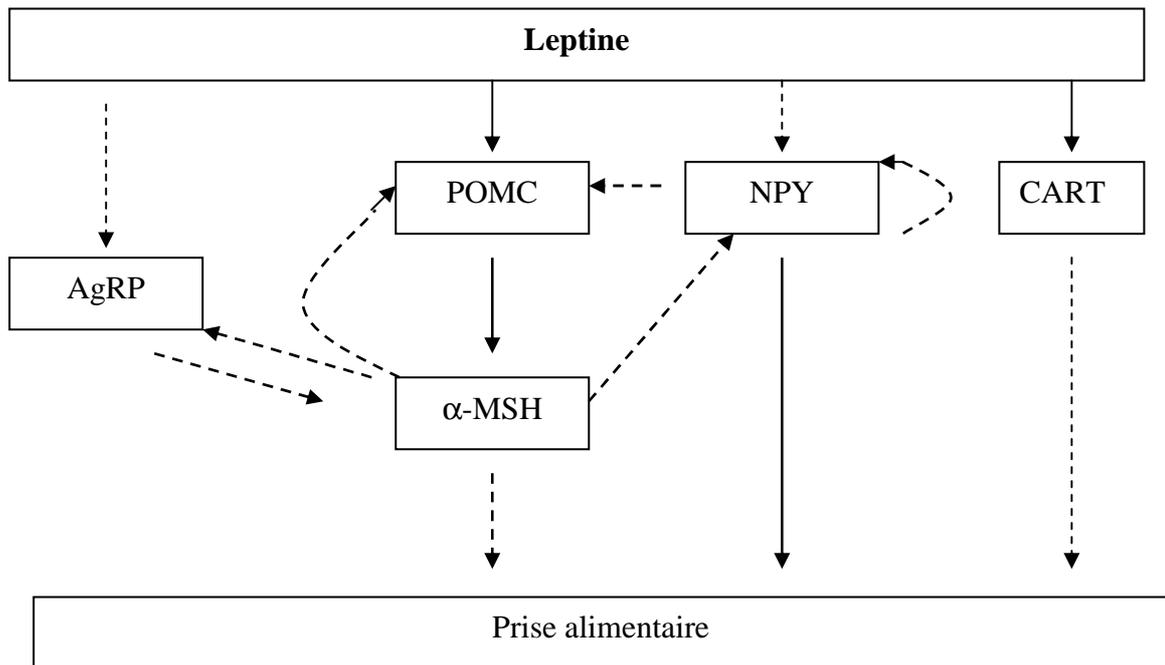
De plus, l'utilisation de leptine marquée radioactivement a permis de mettre en évidence, plus précisément, la présence de récepteurs actifs dans l'hypophyse et l'hypothalamus.

Récemment, les neurones porteurs du récepteur, et donc cible de la leptine ont été identifiés : on trouve ainsi les neurones NPY, les neurones POMC, et les neurones immunoréactifs à la sérotonine. (Chemineau 1999)

(c) Action

L'administration de leptine à des souris *ob/ob* permet de normaliser leur poids en quelques semaines, en agissant sur le tissu adipeux et non sur la masse maigre. Cette expérience confirme le rôle anorexigène de la leptine, et que celle-ci est absente chez les individus *ob/ob*. De plus, la supplémentation en leptine lors de jeûne prévient les changements surrénaliens, thyroïdiens et gonadiques (limite le retard de l'oestrus chez la femelle) ; on comprend donc qu'en cas d'absence de nourriture, la baisse de la leptinémie initie la réponse neuro-endocrine au jeûne (sécrétion des hormones de stress, baisse de métabolisme, limitation de la procréation) permettant de faire face à la restriction alimentaire (Hesseman 2002). Ainsi, la leptine agit en augmentant l'activité physique, l'anabolisme musculaire et l'activité ovarienne. L'ARN de NPY est augmenté chez les souris *ob/ob* et son niveau baisse après administration de leptine, on observe donc une corrélation négative entre ces deux molécules. En effet, la leptine hyperpolarise les neurones NPY/AgRP, y compris ceux exprimant le GABA. Ainsi, elle diminue la sécrétion de ces neuropeptides orexigènes, limite leur action inhibitrice sur les neurones POMC. De plus, la leptine dépolarise les neurones à POMC favorisant la libération de l' α -MSH.

Elle agit donc principalement en inhibant les neurones NPY/AgRP et en activant de manière directe et indirecte les neurones POMC/CART. (Friedman 1998, Jegou 2003)



—————▶ : Effet positif

-----▶ : Effet inhibiteur

Figure 5 : Effets de la leptine sur les principaux acteurs hypothalamiques (de premier ordre) du contrôle de la prise alimentaire (Figure 3 complétée)

La leptinémie n'évolue pas significativement après un repas, elle n'agit donc pas de manière directe à court terme mais permet une régulation à long terme en fonction de l'adiposité du sujet. Cependant, elle modifie la réponse du cerveau face à la présence de signaux de la satiété à court terme. En effet, elle agit, par exemple au niveau du NTS où l'activation des neurones par la CCK est intensifiée en présence de leptine. La CCK et la leptine auraient donc une action synergique.

La leptine agit donc indirectement sur la régulation de la faim à court terme, en modulant l'action de certains facteurs dont elle dépend.

Enfin, on peut préciser qu'elle peut être sécrétée par l'estomac en cas de repas ou de présence de CCK d'où l'existence d'une faible action directe à court terme. Il faut cependant retenir que le rôle dans la régulation à long terme de la leptine est prédominant. (Zizzari 2007, Beck 2003)

En conclusion, on réalise que la leptine intervient à différents niveaux dans la régulation du poids corporel. Elle agit à la fois en limitant les apports alimentaires et en augmentant les dépenses énergétiques.

Comme nous le détaillerons un peu plus loin, des mutations génétiques concernant le métabolisme de la leptine (production, transport, récepteur) peuvent être à l'origine d'un dérèglement de la balance énergétique aboutissant à des cas d'obésité.

Tableau 1: Récapitulation des principaux peptides ayant une fonction dans la régulation de la faim (principaux lieux de production)

ARC:Noyau Arqué, LHA:Aire Latérale Hypothalamique, APF:Area Postrema, PVN:Noyau Paraventriculaire

	Peptides orexigènes	Peptides anorexigènes
Neuropeptides	NPY (ARC) AgRP (ARC) GABA (ARC) Orexine (LHA, APF) MCH (LHA, APF, Zona Incerta)	POMC (ARC) CART (ARC, PVN, LHA) α - MSH (ARC) CRH (PVN)
Peptides d'origine périphérique	Ghréline (estomac)	Obestatine (estomac) Entérostatine (estomac) CCK (duodénum) PPY3-36 (intestin grêle distal, colon) Apo A IV (intestin grêle) Neurotensine (intestin grêle) GLP1 et 2 (intestin) Leptine (adipocyte) Insuline (pancréas)

La physiologie de la faim fait intervenir de nombreux peptides et voies nerveuses, régulés en fonction de facteurs métaboliques, mécaniques ou sensoriels déterminés par l'ingestion de nourriture et l'adiposité du sujet. Même s'il reste de nombreux points à

éclaircir pour comprendre parfaitement les mécanismes de cette régulation, les connaissances actuelles donnent déjà de solides points d'ancrage aux thérapeutiques actuelles et futures, comme nous le verrons plus loin.

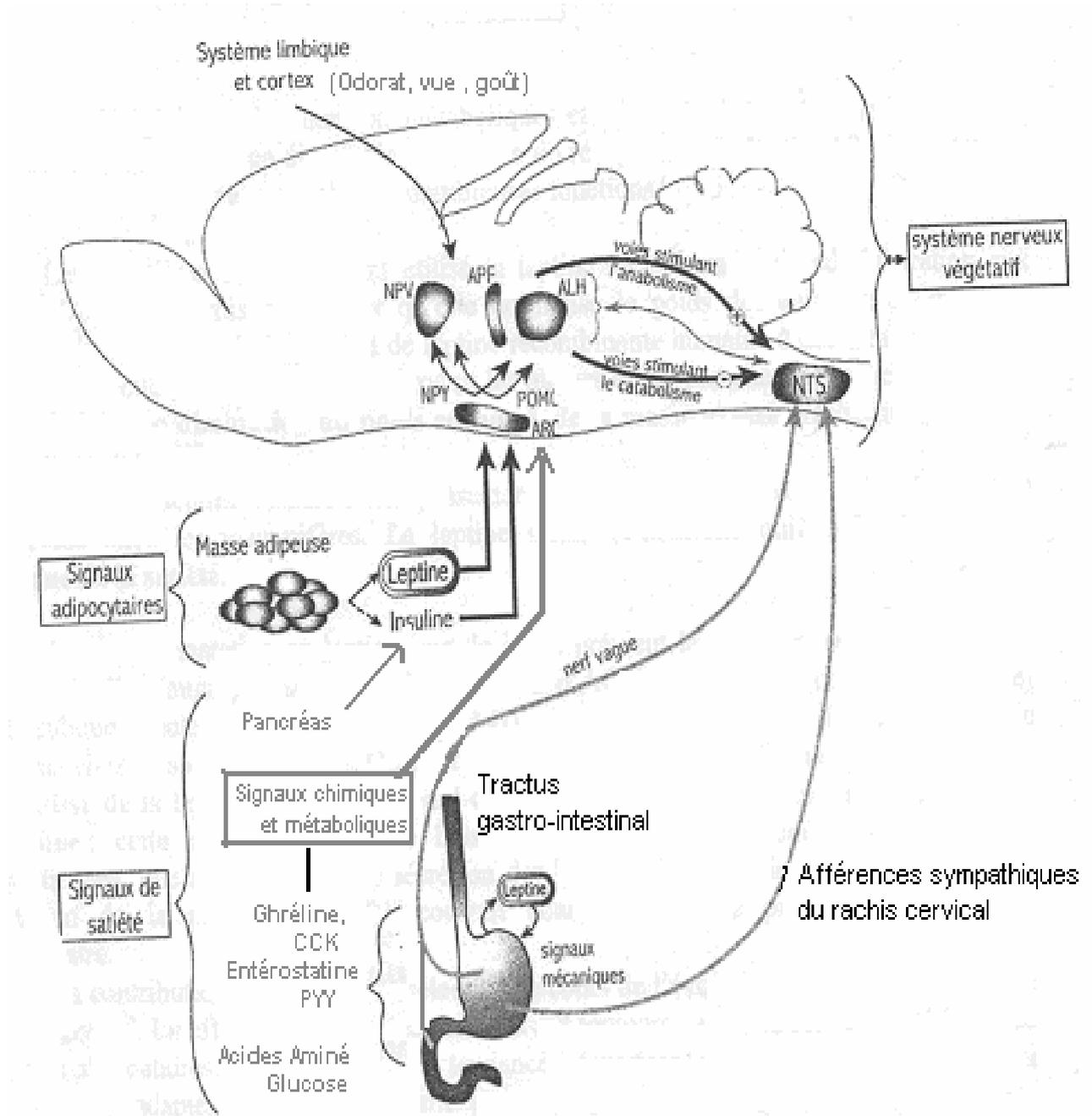


Figure 6 : Régulation neuro-physiologique de la prise alimentaire (d'après Hesseman 2002)
 PVN:Noyau Para Ventriculaire, APF :Aire Périfornicale, ALH:Aire Latérale Hypothalamique,
 ARC:Noyau Arqué hypothalamique, NTS:Noyau du Tractus Solitaire, NPY:Neuropeptide Y, POMC:Pro-
 opiomélanocortine, CCK :Cholécystokinine, PPY :Peptide YY

Résultant d'un dérèglement de ce système ou d'autres facteurs favorisants, l'obésité est un problème actuel, humain ou canin, très développé dans les pays industrialisés ou à forte croissance, pouvant entraîner de graves problèmes de santé.

L'obésité

L'organisation mondiale de la santé définit l'obésité comme le développement excessif de masse grasse de l'organisme entraînant des conséquences néfastes pour la santé. (Louvet et Barbe 2007)

A. Chez l'homme

L'obésité est en voie de devenir le problème de santé humain le plus commun du XXI^e siècle. (Poirier et Desprès 2003)

1. Diagnostic et évaluation du degré d'obésité

La masse grasse représente environ 10 à 15 % du poids corporel chez l'homme et 15 à 25 % chez la femme.

Les méthodes paracliniques diagnostiques de l'obésité telles que l'absorptiométrie biphotonique, l'hydrodensitométrie, la tomодensitométrie réalisée au niveau de L2, l'échographie ou récemment le scanner en 3D permettant d'avoir des images virtuelles des quantités de graisse interne ou sous-cutanée, sont surtout utilisées en laboratoire.

On utilise actuellement de manière courante l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou Body Mass Index (BMI) correspondant au rapport du poids sur la taille au carré. (Sengier 2005)

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$$

Cependant, il faut rester prudent avec l'utilisation de cet indice qui ne différencie pas le poids de masse maigre et le poids de masse grasse ; on observe donc des variations importantes de corpulence et de constitution morphologique chez plusieurs personnes avec un même IMC. Par exemple, pour un IMC identique, les polynésiens possèdent moins de graisse que les australiens blancs. (OMS 2003)

Malgré tout, l'IMC reste l'offre la plus utile pour détecter l'obésité d'après l'OMS, même si elle est grossière.

On parle d'obésité seulement lorsque l'indice est supérieur à 30 kg/m². A partir de cette valeur, le taux de masse grasse est supérieur à 20% chez l'homme et 30 % chez la femme entraînant ainsi une augmentation des co-morbidités.

Le degré d'obésité est également déterminé en fonction de l'IMC et correspond à des risques plus ou moins importants de co-morbidité :

(Entre 25 et 30 : surpoids)

Entre 30 et 34,9 : obésité de classe I associée à des risques modérés de co-morbidité

Entre 35 et 39,9 : obésité de classe II associée à des risques sévères

Supérieur à 40 : obésité de classe III, encore appelée obésité morbide ou massive, associée à des risques très élevés de co-morbidité.

Cependant, les risques de mortalité et de co-morbidité ne dépendent pas seulement de la quantité de tissu adipeux mais également de sa localisation. En effet, une localisation abdominale, péri-viscérale augmente les risques cardio-vasculaires et métaboliques. Or, cette localisation n'est pas homogène chez l'humain : les graisses se répartissent plus au niveau du tronc chez l'homme et dans la partie inférieure du corps chez la femme et ceci ne peut être évalué par l'IMC.

Une mesure clinique complémentaire peut être réalisée en calculant le rapport entre le tour de taille et le tour de hanche. Elle reflète une obésité dite « abdominale » ou « androïde » si elle est supérieure à 1 chez l'homme et supérieure à 0,85 chez la femme. La simple mesure du tour de taille est également possible en utilisant une valeur seuil de 90 cm chez la femme et 100 cm chez l'homme. (Louvet et Barbe 2007, Hesseman 2002)

Ainsi, la mesure de l'index corporel associée à la mesure de la circonférence de la taille permet de déterminer le degré d'obésité associé ou non à une adiposité abdominale, permettant ainsi d'évaluer les risques associés et les traitements nécessaires.

2. Classification de l'obésité

Il existe plusieurs types de classification. (Schwartz et Brunzell 1989, Goubely 2003)

a) Obésité endogène/exogène

On peut classer les obésités en obésité endogène due à des problèmes génétiques, nerveux ou endocriniens et en obésité exogène liée à des causes externes (causes environnementales, sociales).

Une classification en obésité primaire et secondaire peut être associée à celle-ci. En effet, l'obésité secondaire est due à une maladie sous-jacente à l'origine de la prise de poids. Celle-ci correspond donc en général à une obésité endogène et inversement.

b) Obésité hypertrophique/hyperplasique

Au début des années 1970, une classification prenant en compte la taille et le nombre des adipocytes apparaît. Ainsi, l'obésité hypertrophique correspond à des adipocytes de très grande taille mais en nombre normal. Celle-ci est la plus courante, notamment chez les adultes présentant une obésité modérée. A l'inverse, l'obésité est dite hyperplasique lorsque la taille et le nombre des adipocytes sont augmentés. Celle-ci, moins courante, est généralement plus sévère et présente chez des individus très jeunes. Ce système de classification permet de séparer des sous-groupes d'obésité en fonction de leur gravité mais est cependant assez peu utilisé.

c) Classification clinique : androïde/gynécoïde

Cette classification plus récente est issue de l'intérêt que l'on porte à la distribution du tissu adipeux dans le corps. Cet intérêt date de 1956, date à laquelle *Vague* a démontré que l'obésité tronculaire dite androïde, retrouvée plutôt chez les hommes, est associée à plus de complications que l'obésité gynécoïde où la distribution adipeuse est plus importante au niveau des fesses et des hanches. Des études plus récentes ont d'ailleurs corrélé l'obésité androïde aux problèmes de pression artérielle, hyperlipidémie, hyperinsulinémie, problème cardiovasculaire et mortalité.

Cette classification est actuellement celle qui permet au mieux de relier le type d'obésité aux conséquences métaboliques qui peuvent en découler.

3. Prévalence

a) Obésité en France

(1) Evolution depuis 1997

D'après l'Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (USEN 2007), les différentes études réalisées en France (SOFRES, Institut Roche et INSERM) donnent des informations identiques sur l'augmentation de la prévalence de l'obésité en France. Elle est passée de 8,2% en 1997 à 12,4% en 2006 avec une progression relativement régulière. Avec une augmentation de 52% en 9 ans et des chiffres qui ne sont pas stabilisés (9,6% en 2000, 11,3% en 2003), la situation est préoccupante.

On estime qu'en 2006, 5,9 millions de français étaient obèses, et ce chiffre a dû augmenter en deux ans. (Stablo-Boltri 2008)

(2) Prévalence en fonction du sexe

L'augmentation de l'obésité est observée dans les 2 sexes au cours de ces 25 dernières années, de manière à peu près similaire. (USEN 2007, Saint Pol 2007)

Tableau 2 : Prévalence de l'obésité chez l'homme, selon le sexe, en % (d'après Saint Pol 2007)

	1981	1992	2003
Homme obèse	5.3	5.5	9.8
Femme obèse	5.3	6.2	10.2

(3) Prévalence en fonction du cadre socio-professionnel

Les disparités pondérales en fonction de ce facteur sont importantes et plus soulignées chez les femmes, d'après l'étude Santé 2003 de l'INSEE. Ainsi, la prévalence de l'obésité, respectivement chez les hommes et les femmes, passe de 6.6% et 5% chez les cadres à 16.6% et 16.7% chez les agriculteurs. (USEN 2007)

(4) Prévalence en fonction des régions

On retrouve également d'importantes disparités en fonction des régions. En effet, l'obésité est beaucoup plus fréquemment observée dans le nord (14%), l'est (13%) et le bassin parisien (11%), hors Ile de France, que dans la zone méditerranéenne (moins de 8%).

Depuis plus de vingt ans, la prévalence augmente dans toutes les régions mais les différences persistent et s'accroissent. (USEN 2007, Saint Pol 2007)

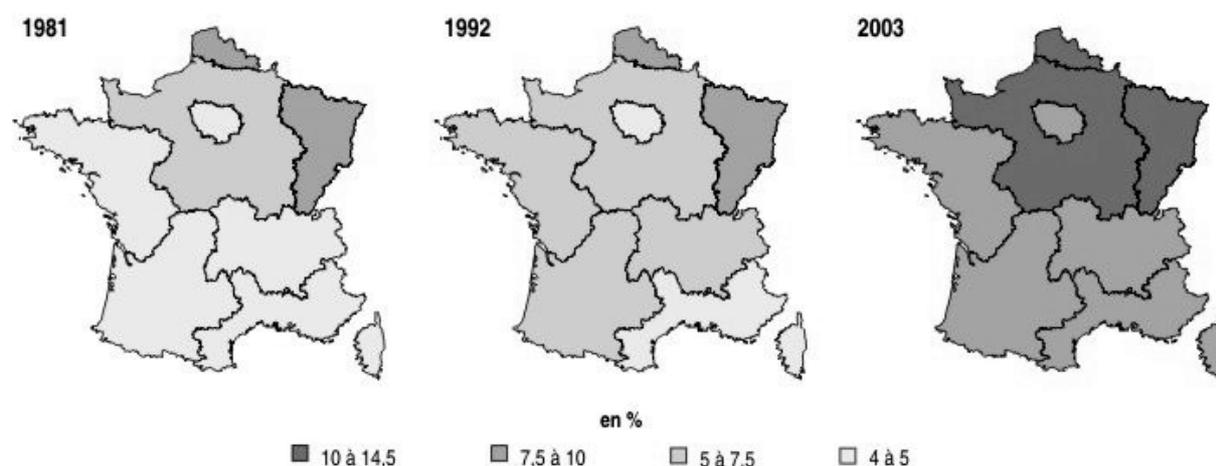


Figure 7 : Prévalence de l'obésité par zone d'étude et d'aménagement du territoire (d'après Saint Pol 2007)

b) Obésité dans le monde

L'étude MONICA (2000) a permis de montrer des prévalences d'obésité élevées dans un grand nombre de pays lors de deux sondages. On observe ainsi que les Etats-Unis ont subi une forte augmentation de la prévalence dans ces dernières décennies. En effet, de 10% entre 1979 et 1989, cette prévalence a doublé (20%) entre 1989 et 1996, pour les hommes.

On retrouve également des taux d'obésité élevés dans la plupart des pays d'Europe : 18% en Allemagne, 17% en Grande-Bretagne dans la population masculine entre 1989 et 1996.

Une récente étude a évalué l'épidémiologie internationale de l'obésité sur plus de 160 000 personnes dans 63 pays, sur 5 continents : The International Day for the Evaluation of Abdominal obesity (IDEA) study.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients étudiés dans l'étude IDEA (d'après Balkau et al 2007)

Région	Pays	Nombre de patients	IMC, kg/m ²	
			Hommes	Femmes
Europe du nord-ouest	Australie, Belgique, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Irlande, Norvège, Pays-Bas, Suède, Suisse	29582	27.2	26.4
Europe du sud	Grèce, Italie, Portugal, Espagne, Turquie	31289	28.2	27.9
Europe de l'est	Bulgarie, République Tchèque, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Russie, Slovaquie, Slovénie, Ukraine	30375	27.5	27.6
Afrique du nord	Egypte, Maroc, Tunisie	5028	26.6	28.3
Afrique du sud	République d'Afrique du Sud	2492	26.9	28.9
Moyen Orient	Israël, Koweït, Liban, Qatar, Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis	5457	28.2	28.7
Asie de l'est	Chine, Corée, Taïwan	11402	24.4	23.9
Asie du sud	Inde, Indonésie, Malaisie, Thaïlande, Vietnam, Pakistan, Philippines, Trinité et Tobago, Singapour	19381	24.7	25.0
Australie	Australie	1846	28.0	27.5
Canada	Canada	3062	29.2	28.9
Amérique latine	Argentine, Brésil, Chili, Colombie, République Dominicaine, Equateur, Guatemala, Jamaïque, Mexique, Pérou, Vénézuéla	28245	27.8	27.6
Total		168159	27.1	27.0

Ses résultats vont dans le même sens que la précédente étude, avec des prévalences importantes dans le monde entier et des chiffres plus élevés que dans les dernières études. En effet, dans toutes les régions étudiées, autres que l'Asie de l'Est et du Sud, plus de 60% des hommes et 50% des femmes sont en surpoids ou obèses. Si le pourcentage de surpoids est assez constant en fonction des régions, c'est le pourcentage d'obésité qui diffère.

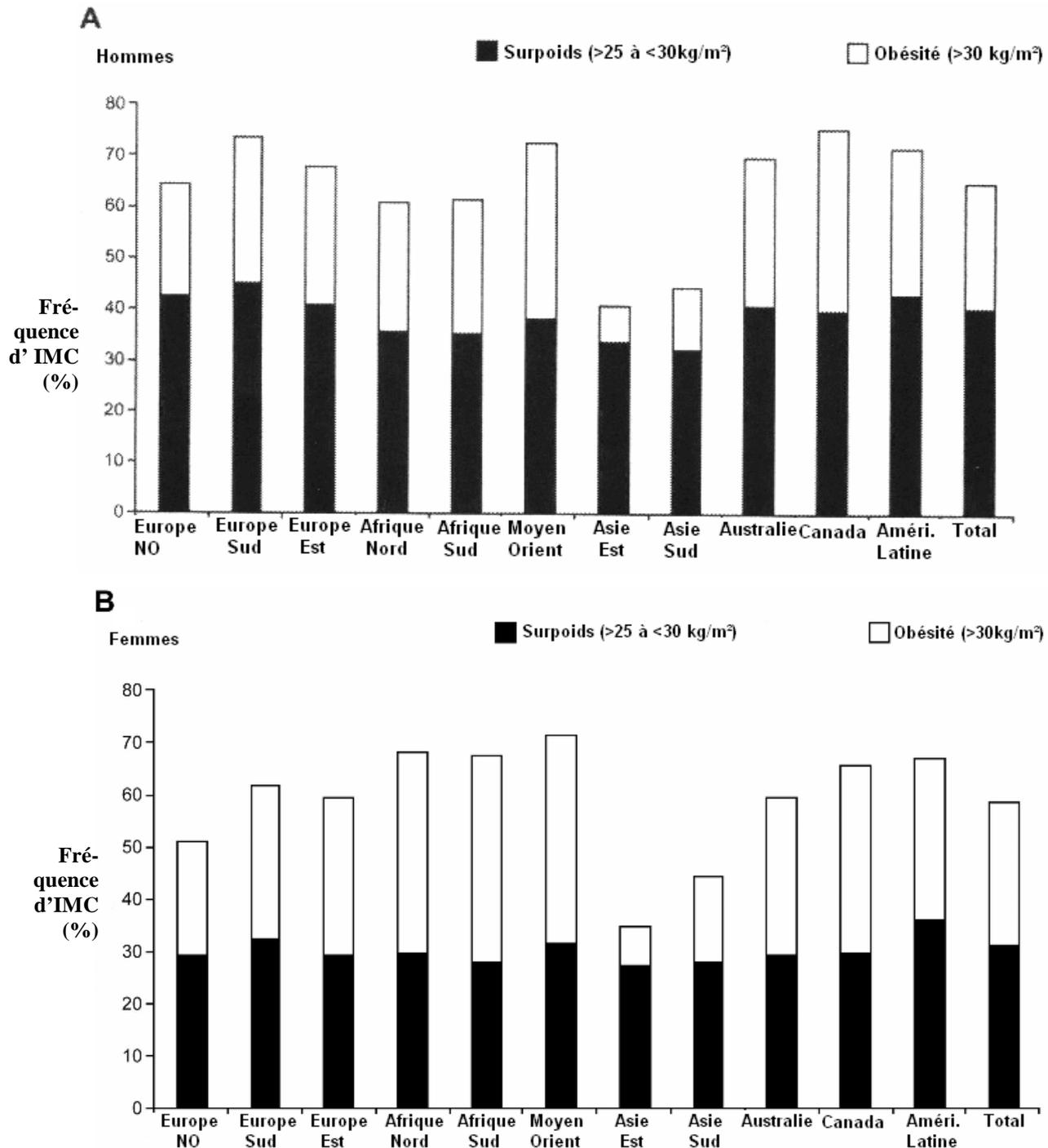


Figure 8 : Fréquence de surpoids et d'obésité en fonction des régions chez les hommes (A) et les femmes (B) (d'après Balkau et al 2007)

Cependant, les participants à cette étude sont des patients entre 18 et 80 ans consultant pour la première fois à propos d'un problème de santé, quel que soit ce problème. D'après les limites de l'étude, les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à toute la population des pays étudiés, mais uniquement aux personnes ayant consulté pour un problème de santé. (Balkau et al 2007, Stablo-Boltri 2008)

Si on exclut certains pays comme le Brésil ou quelques pays d'Afrique, l'obésité atteint entre 10 et 25% de la population ; on remarque donc l'importante atteinte de la population mondiale par cette maladie.

4. Physiopathologie

a) Tissus adipeux

Le tissu adipeux est constitué d'adipocytes, cellules spécialisées contenant principalement des lipides sous forme de triglycérides. Ainsi, l'énergie de l'organisme est principalement stockée dans ce tissu et son développement est donc le reflet des réserves d'énergie. (Ferre 2003)

(1) Synthèse de tissu adipeux ou lipogénèse

Ce phénomène a lieu lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses, l'énergie « en trop » est alors stockée sous forme de triglycérides.

Ces derniers sont synthétisés dans l'adipocyte par estérification d'alpha glycérophosphate et d'acides gras dont l'origine est double :

- ils peuvent être synthétisés in situ à partir de glucose par la voie de la lipogénèse, bien que cette voie soit mineure chez l'humain.
- ils peuvent provenir des lipides circulants véhiculés dans le plasma par les lipoprotéines en provenance de l'intestin (chylomicrons) ou du foie (Very Low Density Lipoprotein, VLDL). En effet, les adipocytes sécrètent des lipoprotéines lipases (LPL) qui sont libérées et rejoignent les cellules endothéliales des vaisseaux où elles agissent sur les triglycérides des lipoprotéines en les hydrolysant en acide gras et glycérol. Ces acides gras pénètrent ensuite dans l'adipocyte grâce à une protéine membranaire et des transporteurs intracellulaires.

(2) Lipolyse

Ce phénomène est observé, à l'inverse, lorsque les apports énergétiques ne sont plus suffisants. Ainsi, la lipolyse permet la libération d'énergie par destruction des triglycérides. Les acides gras libérés dans le sang peuvent servir de substrats énergétiques pour d'autres tissus, et le glycérol de précurseur néoglucogénique.

La première étape d'hydrolyse des triglycérides est induite par une enzyme : la lipase hormono-sensible (LHS) ; elle-même activée par la présence d'AMPc.

(3) Régulation

Le métabolisme de l'adipocyte est principalement régulé par l'insuline et les catécholamines de manière précise et opposée.

En effet, l'insuline favorise la lipogénèse en stimulant la synthèse des LPL et leur exportation vers la face interne des capillaires sanguins. De plus, elle favorise l'entrée de glucose dans l'adipocyte. Enfin, elle a un effet négatif sur la lipolyse en inactivant la LHS.

Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline se fixant sur les récepteurs β -adrénergiques), les hormones thyroïdiennes ou encore les glucocorticoïdes ont l'effet inverse. Elles stimulent la lipolyse, et favorisent donc le catabolisme des triglycérides, conduisant à la libération de glycérol et d'acides gras dans le plasma (Goubely 2003). Il faut cependant émettre un bémol concernant les catécholamines. En effet, leur fixation sur les récepteurs α -2 adrénergiques entraîne, à l'inverse, une inhibition de la lipolyse, tout comme le PYY et le NPY.

Ainsi, par le biais de la lipolyse et de la lipogénèse, le tissu adipeux est un acteur important de l'homéostasie.

b) Hypertrophie et hyperplasie des adipocytes

Les préadipocytes présents au niveau du stroma vasculaire dans le tissu adipeux, sont des précurseurs des adipocytes et peuvent se différencier en adipocytes tout au long de la vie. Cette différenciation est régulée par plusieurs types de molécules : certaines hormones (insuline) et des nutriments (acides gras) favorisent la formation d'adipocytes. En outre, un facteur de transcription PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), fortement impliqué dans le processus de différenciation des adipocytes, a été récemment découvert.

Une hypertrophie ainsi qu'une hyperplasie des adipocytes sont généralement observées en cas d'obésité.

En effet, en cas de stockage d'énergie, l'adipocyte stocke des triglycérides en augmentant de taille jusqu'à un point critique. A ce moment là, un nouvel adipocyte est formé pour aider à stocker le surplus de lipides ; on passe donc de l'hypertrophie à l'hyperplasie.

Le nombre de cellules graisseuses peut augmenter considérablement si cela est nécessaire mais en cas de retour à un bilan énergétique stable, elles ne peuvent pas retourner au stade de préadipocytes ; seul leur volume diminuera. Ceci explique pourquoi il est difficile de retrouver un poids idéal après une prise de poids trop importante. (Ferre 2003, Basdevant 2003)

c) Conséquences néfastes de l'obésité

L'hyperplasie et hypertrophie des adipocytes ont des conséquences péjoratives sur l'organisme à différents niveaux. Les troubles occasionnés seront développés ultérieurement.

(1) Conséquences mécaniques

Le surpoids peut entraîner des difficultés locomotrices, respiratoires, ..., liées à l'augmentation de la corpulence et du poids du sujet.

(2) Conséquences endocrines

L'adipocyte est une cellule capable de produire des signaux hormonaux faisant du tissu adipeux un véritable organe endocrinien. Nous pouvons dresser une liste des principales molécules produites :

-**la leptine**, agit dans la régulation de la faim comme nous l'avons vu. En cas d'obésité, les taux de leptine sont en règle générale très élevée. Or, cette hormone a également une action sur l'appareil reproducteur, les axes thyroïdiens et surrénaliens.

-**l'interleukine 6**, dont environ 30% seraient issus du tissu adipeux, pourrait être à l'origine d'un état inflammatoire chronique chez le sujet obèse.

-**le TNF α** (Tumor Necrosis Factor alpha) limite les effets de l'insuline sur le transport du glucose. Il pourrait donc avoir un lien avec l'insulinorésistance observée lors d'obésité.

-**l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène** pourrait être responsable de l'état d'hypercoaguabilité observé lors d'obésité.

-**l'angiotensinogène**, précurseur de l'angiotensine II, intervient dans la régulation de la pression artérielle et peut favoriser l'apparition d'hypertension artérielle en cas d'obésité.

-**les stéroïdes sexuels** sont transformés grâce à la présence d'aromatase à la surface des adipocytes ; ceci peut expliquer l'existence de certains troubles de la reproduction lors d'obésité.

-**le glycérol, les acides gras non estérifiés, la lipoprotéine lipase...**

-**l'adiponectine** favorise la sensibilité à l'insuline, est anti-inflammatoire et limite la progression de l'artériosclérose. Sa sécrétion est inhibée en cas d'obésité.

-**des molécules du système immunitaire** (facteur du complément) voient leur sécrétion diminuer en cas d'obésité.

(Dugail 2003, Ferre 2003, Goubely 2003, Fonseca-Alanis2007)

Ainsi, la production de ces facteurs et l'équilibre hormonal peuvent être modifiés en cas d'obésité, expliquant certaines complications métaboliques de l'obésité.

5. Phases

Le développement de l'obésité se caractérise par une alternance de phases. (Louvet et Barbe 2007, Basdevant 2003)

a) Phase dynamique

La phase dynamique est encore appelée « phase de constitution de l'obésité ». Elle est due à un bilan énergétique positif persistant (augmentation des apports alimentaires ou baisse des dépenses) qui entraîne une prise de poids correspondant en moyenne à 70% de masse grasse et 30% de masse maigre. L'augmentation de masse maigre principalement (muscles, volume sanguin...) augmente la dépense énergétique. Ainsi, l'individu qui prend du poids, augmente en même temps sa dépense énergétique.

Cette phase dure de quelques mois à plusieurs années. Un excès d'apport même faible peut entraîner, s'il persiste, des variations pondérales importantes.

b) Phase statique

A la fin de la phase dynamique, le bilan énergétique se rééquilibre grâce à la dépense énergétique accrue par la prise de poids. Ainsi, on entre dans la phase statique ou phase d'obésité constituée, au cours de laquelle le poids est stabilisé. La différence entre un individu obèse et un individu normal se situe alors dans les quantités d'apports et dépenses qui sont plus importantes chez le premier.

Cette alternance de phases peut évoluer vers une aggravation progressive de l'obésité en cas d'absence de prise en charge de l'individu. En effet, si la balance énergétique est de nouveau déstabilisée, une nouvelle phase dynamique peut apparaître.

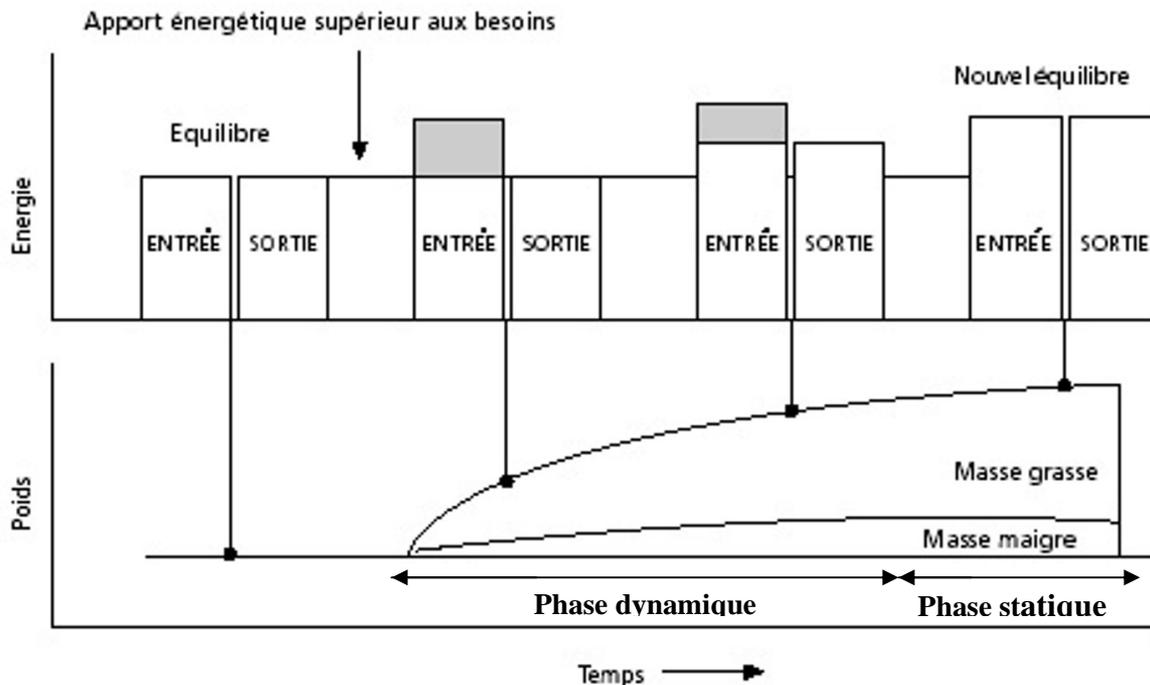


Figure 9 : Effets d'un apport énergétique supérieur aux besoins sur le bilan énergétique et le poids, objectivant les phases de l'obésité (d'après OMS 2003)

6. Etiologie et facteurs prédisposant à l'obésité

Il existe deux grandes catégories d'obésité mais nous nous attarderons surtout sur la première d'entre elles : l'obésité primaire.

a) Obésité primaire

L'obésité est dite primaire lorsqu'elle échappe à un diagnostic étiologique précis. Elle n'est pas expliquée par une maladie sous-jacente.

(1) Prédispositions individuelles (Sengier 2005)

(a) Facteurs génétiques

Il a été montré que les facteurs génétiques intervenaient pour 30 à 40% des variations pondérales chez des sujets étudiés. De plus, il a été également remarqué que les parents

obèses avaient plus de risques que les autres d'avoir un enfant obèse. En effet, comme indiqué dans notre première partie, certains gènes semblent, impliqués dans l'obésité (souris *ob/ob*, souris *db/db*) ; ainsi, plus de 400 gènes, marqueurs ou régions chromosomiques reliés à l'obésité, ont été mis en évidence.

(i) Obésité monogénique

L'obésité monogénique peut s'expliquer par des mutations atteignant un seul gène.

On peut évoquer quelques cas observés et étudiés chez les rongeurs et retrouvés chez l'homme. Comme nous l'avons déjà évoqué, les mutations impliquées concernent principalement la leptine ou les étapes de régulation de la faim au niveau hypothalamique.

Ainsi, les souris *ob/ob* présentent une mutation et ne synthétisent pas l'ARNm *ob*, elles sont déficientes en **leptine**. Cette déficience a été observée chez un homme turc et des cousins pakistanais. (Froguel et al 2000)

Une mutation peut également modifier le **récepteur à la leptine**, et empêcher l'action de cette dernière. C'est notamment le cas des souris *db/db*. (Friedman 1998) Cette déficience en récepteurs a été identifiée chez une famille française où plusieurs filles présentaient la mutation homozygote. Chez elles, les taux de leptine étaient près de 10 fois supérieur aux autres sujets de même corpulence. On parle, dans ce cas, de résistance à la leptine.

Dans ces deux cas, l'obésité sévère et précoce s'accompagne d'une absence de puberté.

Ensuite, des mutations peuvent altérer la voie des mélanocortines. En effet, certaines mutations altèrent le gène de la **POMC** et peuvent empêcher la synthèse de POMC, d' α -MSH et d'ACTH. L'obésité est alors associée à une chevelure rousse et une insuffisance surrénalienne.

Le gène de la **proconvertase 1** peut également subir une mutation et altère alors la maturation de l'insuline et de la POMC. Cette obésité monogénique sévère et précoce s'accompagne également d'anomalies pubertaires et de troubles du métabolisme glucidique.

Enfin, il existe deux mutations affectant le **récepteur MC4-R**. Ces deux mutations sont actuellement les anomalies génétiques les plus fréquemment observées en cas d'obésité humaine. Ce sont aussi les premières à induire des obésités non syndromiques (l'obésité n'est pas accompagnée de troubles hormonaux par exemple).

Ces formes monogéniques rares (moins de 150 individus) codent toutes pour des protéines intervenant dans la régulation de la faim et entraînent en général des obésités sévères et

précoces, avec un environnement simplement permissif. (Sengier 2005, Froguel et al 2000, Louvet et Barbe 2007)

(ii) Obésité polygénique

L'obésité est le plus souvent d'origine polygénique et on pense que la diversité génétique qui en découle, prédispose plus ou moins certains individus à l'obésité en fonction des comportements alimentaires et sociaux. En effet, l'obésité est une « épidémie » qui se développe depuis ces 30 dernières années. Or, cette échelle de temps est trop courte pour penser à la sélection de gènes particuliers dans une population importante. Ainsi, les causes génétiques existent mais sont loin d'être les seules, dans la grande majorité des cas. (Ferre 2003, Hofbauer 2002)

Pour conclure, on peut tenter d'expliquer pourquoi il serait plus facile de prendre du poids que de le perdre avec la participation de la génétique. On sait que l'homéostasie est indispensable à la survie. Or, les hommes étant des grands consommateurs d'énergie notamment à cause de leur cerveau, on suspecte que l'évolution ait permis la sélection de gènes de réserve. En effet, à l'époque des famines, seuls les individus capables de stocker l'énergie lorsqu'elle était disponible pouvaient survivre, d'où l'hypothèse d'une sélection de gènes favorisant le stockage de tissus adipeux. Il est donc probable aujourd'hui encore, qu'il soit plus facile de stocker de la masse grasse que de la perdre. (Ferre 2003)

(b) Age

Des facteurs fœtaux, néonataux ou de l'enfance peuvent augmenter le risque d'obésité à l'âge adulte. Ceci s'explique par le fait que le nombre d'adipocytes peut augmenter préférentiellement à certaines périodes de la vie. En effet, cette hyperplasie a lieu principalement au cours du dernier tiers de la grossesse, ainsi que pendant l'enfance et l'adolescence. Ainsi, une suralimentation au cours de ces périodes augmente fortement le nombre d'adipocytes à maturité (Lewis et al 1987). Nous allons détailler ces différentes périodes.

(i) Période prénatale

La nutrition au cours de cette période a une influence sur la future corpulence du bébé et sa capacité à métaboliser les nutriments par la suite (OMS 2003). Ceci s'explique par la capacité du fœtus à multiplier ses adipocytes matures. (Lewis et al 1987)

(ii) Néonatalité

L'alimentation en période néonatale semble avoir une importance sur les risques ultérieurs d'obésité : l'allaitement maternel a été décrit comme un facteur protégeant de l'obésité, par rapport à l'allaitement artificiel. (Louvet et Barbe 2007, Sengier 2005)

(iii) Enfance

Pour évaluer la statut pondéral de l'enfant, on réalise généralement des courbes de corpulence correspondant à l'IMC de l'enfant en fonction de son âge, permettant d'évaluer en même temps 3 paramètres : poids, taille et âge. Cette courbe augmente jusqu'à 1 an, puis diminue et réaugmente. Cette dernière augmentation, observée normalement à partir de 6 ans, est appelée « rebond d'obésité ». Il permet de prédire le risque d'obésité ultérieure. En effet celui-ci est d'autant plus élevé que le rebond est précoce. Or, des études ont démontré qu'une consommation élevée de protéines à l'âge de 2 ans entraîne un rebond d'adiposité précoce ainsi qu'un IMC élevé à 8 ans. Ces deux paramètres conduisent, indépendamment, à une obésité ultérieure. On comprend donc ici l'importance d'une alimentation équilibrée dès le plus jeune âge. (Louvet et Barbe 2008, Sengier 2005, Rolland-Cachera 2004)

(iv) Adolescence

Cette période peut faciliter la prise de poids tant par des modifications de comportement, alimentaire notamment, que par les changements métaboliques relatifs à cette période. En effet, les repas deviennent plus irréguliers, moins équilibrés et sont souvent associés à des loisirs plus passifs qu'auparavant. De plus, chez la femme particulièrement, des changements physiologiques favorisent l'augmentation de masse grasse. (OMS 2003)

(v) Age adulte

On parle souvent de prise de poids augmentant avec l'âge. Plusieurs étapes peuvent expliquer ce phénomène, notamment chez la femme.

Le début de l'âge adulte est souvent synonyme de baisse d'activité physique allant de paire avec un déséquilibre de la balance énergétique.

Les grossesses ont également été longtemps reliées à une augmentation de l'IMC. Cependant ceci est controversé, cela dépend de la prise de poids totale au cours de la grossesse et on remarque que dans les pays en voie de développement, c'est une perte de poids qui résulte de grossesses rapprochées.

Enfin, la ménopause s'accompagne très souvent d'une prise de poids plus importante. En effet, même si cette corrélation est controversée aujourd'hui, des expériences de pseudo-ménopause induite sous analogue de LH-RH donnent lieu à des prises de poids. De plus, il a été démontré qu'il y a une diminution du métabolisme de base et de la masse musculaire chez les femmes de 50 ans ménopausées par rapport aux non ménopausées expliquant de manière concrète la cause de la prise de poids.

Il ne faut cependant pas négliger le fait que le poids évolue en permanence et de manière linéaire chez la majorité des femmes entre 20 et 56 ans. La corrélation prise de poids / ménopause a donc peut-être été exagérée par le fait qu'un fort pourcentage de femmes voit leur IMC passer au dessus de 25 autour de 50 ans. (Quéreux 2008, Elia et Rozenbaum 2003, OMS 2003)

(c) Sexe

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, la femme commence à accumuler les graisses au moment de l'adolescence ; on suspecte la présence nécessaire de cette graisse pour la fonction de reproduction. De plus, le succès actuel de l'allaitement artificiel limite considérablement la perte de poids après la grossesse, par rapport à un allaitement maternel.

L'excès énergétique a tendance à entraîner chez la femme une accumulation de graisse alors qu'on observe plutôt une synthèse de protéines chez l'homme. (OMS 2003) Cependant la prévalence de l'obésité en fonction du sexe, répertoriée dans le tableau 2, diffère assez peu.

Outre la prédisposition directe à l'obésité, certaines conséquences varient en fonction du sexe. Nous pouvons citer les risques d'athérosclérose qui semblent plus précoce chez les hommes ou les prédispositions à certains types de tumeurs variant chez les 2 sexes. (Poirier et Desprès 2003, Bray 2004)

(d) Facteurs ethnologiques

Certains peuples sont plus ou moins prédisposés à l'obésité, soit à cause de leur métabolisme légèrement différent, soit à cause de leur mode de vie. En effet, des petits groupes ethniques (ex : les aborigènes d'Australie, les indiens Pimas) présentent une incidence élevée de l'obésité dès qu'ils abandonnent leur alimentation traditionnelle. D'éventuelles prédispositions génétiques pourraient y être liées. (OMS 2003)

De plus, les conséquences de l'obésité peuvent également être variables pour un même degré d'obésité. Ainsi, comme nous le verrons, le risque de mortalité précoce est plus faible chez les sujets noirs par rapport aux blancs pour un IMC identique. (Fontaine et al 2003) À l'inverse,

on observe que les lésions d'athérosclérose sont plus étendues chez les sujets noirs. (Poirier et Desprès 2003)

(e) Autres

(i) Tabac

Le tabagisme augmente la vitesse de métabolisme, ainsi le fait d'arrêter de fumer entraîne une baisse de celui-ci et une prise de poids fréquente sans augmentation de la consommation alimentaire. (OMS 2003)

(ii) Alcool

La consommation d'alcool est un facteur prédisposant à l'adiposité. En effet, l'alcool est très peu stocké, il est donc oxydé en priorité et favorise le stockage des autres macronutriments contenus dans la ration alimentaire. Cependant, la majorité des alcooliques sont minces car ils mangent moins. (OMS 2003)

(iii) Médicaments

L'emploi de certains médicaments peut favoriser la prise de poids. On peut en citer quelques uns : les sulfamides hypoglycémiantes, les corticostéroïdes...

L'utilisation de contraceptifs est également souvent associée à une prise de poids. (Diez Nguyen 2006, OMS 2003)

(2) *Mode de vie*

(a) Bilan énergétique (Diez et Nguyen 2006a, OMS 2003)

Le bilan énergétique découle de la relation entre apports énergétiques et dépenses énergétiques. Il est défini comme tel :

$$\text{Modification des réserves} = \text{Apports énergétiques} - \text{Dépenses énergétiques}$$

Ainsi, si les apports sont supérieurs, le bilan est positif et si cela persiste, les réserves augmentent. Cependant, divers mécanismes physiologiques existent pour maintenir un niveau de réserve stable ; ainsi même si le bilan oscille en permanence, le poids peut rester stable à long terme.

(i) Apports énergétiques

Les apports énergétiques sont issus des aliments ingérés contenant des nutriments fournissant l'énergie : protéines, lipides, glucides.

Tableau 4 : Apports énergétiques des différents nutriments (d'après Diez et Nguyen 2006a)

	1g de glucides	1g de protéines	1g de lipides
Energie brute	4.2 kcal	5.4 kcal	9.4 kcal
Energie digestible	3.7 kcal (88%)	4.8 kcal (89%)	8.5 kcal (90%)
Energie métabolisable	3.5 kcal (83%)	3.5 kcal (65%)	8.5 kcal (90%)
Valeur énergétique réelle (énergie nette)	3.2 kcal (76%)	2.2 kcal (41%)	8.2 kcal (87%)

Les fibres peuvent également fournir de l'énergie mais en plus faible quantité : 1.5 à 2 kcal/g.

(ii) Dépenses énergétiques

Les dépenses énergétiques sont issues de trois facteurs:

-Le métabolisme de base représente environ 60 % des dépenses. Il dépend en grande partie de la masse maigre de l'organisme (90-95%). On comprend qu'en cas de prise de poids, le métabolisme de base augmente aussi, mais pas de manière proportionnelle.

-La thermogénèse post-prandiale (ETA) représente environ 10% des dépenses. L'ingestion, la digestion et la métabolisation entraînent une production de chaleur.

-L'activité physique représente environ 30% des dépenses si on considère la vie sédentaire occidentale actuelle. Il s'agit du facteur le plus variable en fonction de la fréquence et de la régularité de l'activité physique, pouvant ainsi modifier la proportion des deux autres.

Ainsi dans le bilan énergétique, les facteurs modifiables sont les apports alimentaires et l'activité physique.

(b) Habitudes alimentaires

Comme nous l'avons vu, les apports alimentaires constituent un des principaux facteurs capables de déséquilibrer la balance énergétique. Or, c'est ce déséquilibre associé ou non à des prédispositions individuelles qui est à l'origine d'un surpoids. En effet, on observe une

corrélation entre les facteurs diététiques (surtout apports énergétiques et lipidiques) et l'obésité, chez l'homme comme chez les animaux. (OMS 2003)

Les habitudes alimentaires récentes font évoluer les repas en qualité, en quantité ou en fréquence. (Sengier 2005)

Aujourd'hui, la nourriture a deux principales fonctions : elle doit répondre aux besoins énergétiques et procurer du plaisir aux gens.

(i) Valeur qualitative de l'alimentation

La qualité de la nourriture est principalement caractérisée par sa teneur en lipides, glucides et protéines : les lipides sont les macronutriments ayant la plus forte valeur énergétique. Or, ce sont eux qui présentent la plus grande palatabilité et le pouvoir satiétogène le plus faible. Des données épidémiologiques révèlent qu'une alimentation riche en lipides favorise le développement de l'obésité.

Les glucides participent également aux qualités sensorielles de l'aliment surtout lorsqu'ils sont associés aux lipides. (Louvet et Barbe, 2007)

Ainsi, le Programme National Nutrition Santé (2006) conseille une alimentation où

- les lipides ne couvrent que 30 à 35% des calories.
- les glucides couvrent plus de 50% des apports énergétiques, en diminuant les sucres simples ajoutés et en augmentant les aliments sources d'amidon et de fibres.

La diminution de valeur calorique totale de l'alimentation est indispensable à la perte de poids. La restriction volumique n'est généralement pas suffisante, or c'est souvent cette méthode de régulation que les hommes choisissent. (NIH 1998)

Enfin, les protéines voient leur métabolisme bien régulé car leur capacité de stockage est limitée. Elles sont peu impliquées dans la palatabilité des aliments et leur surconsommation est donc rare.

(ii) Taille des portions alimentaires

La quantité dérive également des macronutriments précités. En effet, la grande palatabilité de certains entraîne une surconsommation en augmentant à la fois la rapidité d'ingestion et la quantité totale ingérée liée au plaisir gustatif (OMS 2003). Ainsi, on a vu que les lipides ont un pouvoir satiétogène très faible malgré leur forte valeur calorique. Pour expliquer cela, on suspecte que les facteurs réduisant l'appétit issus de la digestion de lipides ne soient pas assez efficaces ou assez rapides pour limiter suffisamment leur ingestion à court terme. C'est la régulation à long terme qui intervient plus à ce niveau en étant toutefois moins efficace pour

réduire la masse adipeuse que pour la stocker. De plus, comme nous l'avons vu, le goût sucré des glucides souvent associé à la texture agréable des lipides exagère cette surconsommation. (Louvet et Barbe 2007)

(iii) Déstructuration des repas

La fréquence est plus importante qu'avant, en considérant tous les épisodes de grignotage observés dans les sociétés d'abondance. En effet, généralement, l'addition de ces nombreux petits repas aboutit à une valeur calorique plus élevée que moins de repas plus conséquents ; cependant ceci reste controversé en fonction des cas. (OMS 2003)

Ce nouveau mode de consommation est favorisé par plusieurs éléments :

-la consommation d'aliments sucrés entraîne, quelques heures après leur ingestion, une sensation de faim favorisant le grignotage. (Louvet et Barbe 2007)

-les aliments sont de plus en plus accessibles à tout heure, en tout lieu et sont transformés de manière à améliorer leur qualité sensorielle, de sorte que les épisodes de nutrition soient moins reliés à la sensation de faim que d'envie. (Basdevant 2003)

Il faut retenir que l'apport calorique d'une ration, dépendant des macronutriments de cette dernière, est l'un des principaux facteurs qui fait pencher la balance énergétique positivement.

(c) Activité physique

L'activité physique se réfère à « tout mouvement des muscles squelettiques provoquant une importante augmentation de la dépense par rapport à la dépense énergétique au repos » d'après l'OMS (2003). Elle se compose du travail professionnel, des tâches ménagères et autres corvées et des activités physiques de loisir (sport...).

(i) Activité physique et dépense énergétique

L'activité physique induit une dépense énergétique à plusieurs niveaux :

Dès le début de l'exercice, la dépense est augmentée et persiste pendant toute sa durée. La valeur de la dépense varie en fonction de ses caractéristiques (intensité, durée, fréquence) et de celles de l'individu (corpulence, musculature...).

A la fin de l'activité, la période de « remboursement de la dette en oxygène » permettant la restauration des réserves énergétiques à la suite d'un exercice important, augmente encore la dépense (celle-ci est cependant minoritaire par rapport à l'exercice lui-même).

Enfin, un entraînement régulier permet d'augmenter le métabolisme de base, en développant la masse musculaire et augmente ainsi la dépense énergétique même au repos.

De plus, les exercices d'intensité modérée mais prolongée entraînent une baisse de la faim et augmentent le délai avant le repas suivant. Il a été montré que les femmes obèses ayant pratiqué une activité physique, ne compensent pas leurs dépenses par une prise alimentaire accrue au repas suivant. Ainsi, l'activité physique agit en augmentant les dépenses mais également en limitant les apports dans certaines conditions. (OMS 2003, Louvet et Barbe 2007)

(ii) Evolution des activités physiques

Des études montrent souvent une relation inverse entre IMC et activité physique. En effet, l'activité physique est le seul élément modulable de dépense d'énergie. Elle représente actuellement 20 à 30 % de cette dépense quotidienne. (OMS 2003, Louvet et Barbe 1997)

Sa diminution actuelle est liée aux changements de mode de vie :

- augmentation de loisirs sédentaires (télévision, jeux vidéo). Dietz et Gortmaker (1985) ont montré qu'il existe une relation étroite entre le nombre d'heures passées devant la télévision et la prévalence de l'obésité ; les enfants étant les plus vulnérables.

- augmentation du temps passé dans les transport au détriment de la marche ou du vélo

- évolution des activités professionnelles, moins physiques pour la plupart. (Basdevant 2003, Dietz et Gortmaker 1985, OMS 2003)

De plus, les études concernant la population générale non obèse montrent que les indicateurs du niveau d'activité physique sont des éléments prédictifs de l'évolution pondérale de cette population dans les années qui suivent. Par exemple, Rissanen et al (1991) ont corrélié le faible degré d'activité physique pendant les périodes de loisirs à une prise de poids importante dans les 5 années suivantes.

On a évoqué que la diminution d'activité physique est liée à l'évolution des modes de vie ; cependant ceci est à relativiser en fonction des populations. Si dans certains pays en voie de développement, les activités physiques sont volontairement limitées pour prévenir l'augmentation des besoins face à une insuffisance d'apports alimentaires ; on retient qu'en règle général, les habitants de ces pays ont une activité plus importante (activité ménagère, recherche de nourriture, approvisionnement en eau) que ceux des pays plus développés (Louvet et Barbe 2007).

(3) Influences environnementales

L'évolution de la vie dans tous les pays est à l'origine du « syndrome du nouveau monde » dont l'obésité fait partie (Basdevant 2003)

(a) Facteurs socio-économique

(i) Facteurs économiques

On observe une relation inverse entre niveau de formation/revenu et prévalence de l'obésité. (Basdevant 2003). Celle-ci peut être partiellement expliquée par une capacité plus grande à respecter les recommandations diététiques et à réguler leur consommation de manière à limiter les risques qui sont liés à un surpoids (OMS 2003). De plus, les foyers possédant les revenus les plus faibles ont généralement une alimentation plus dense en énergie et en lipides, moins chers à l'achat que les protéines. (Beaumont 2003)

(ii) Société de consommation

La société de consommation s'est développée, favorisant ainsi la vente de nourriture en tout lieu et à toute heure.

De plus, le nombre croissant de restaurants et l'engouement des populations pour les loisirs et le tourisme gustatif favorisent les repas caloriques plus fréquents (Louvet et Barbe 2007)

(iii) Evolution sociale

Ensuite, l'environnement familial a évolué. De plus en plus de femmes travaillent et consacrent donc moins de temps aux tâches ménagères telles que les courses et la cuisine. Le fait de posséder un travail rémunéré leur permet d'entrer dans la société de consommation citée précédemment, et ainsi d'acheter des aliments « prêts à être consommés » à défaut d'avoir le temps de les cuisiner. Ces aliments préparés sont rendus le meilleur possible par l'ajout de matières grasses et de glucides, ce qui augmente leur densité calorique. Enfin, le temps réduit de préparation favorise leur utilisation mais permet tout de même l'ajout d'assaisonnements caloriques. (OMS 2003)

(b) Facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques jouent un rôle déterminant dans l'apparition de certaines obésités dues à des désordres du comportement alimentaire. En effet, les émotions peuvent modifier grandement la prise alimentaire. Ainsi, l'anxiété, le stress, l'ennui, les états dépressifs peuvent induire des compulsions alimentaires à l'origine d'une augmentation d'apports énergétiques. (Basdenant 2003, Louvet et Barbe 2007)

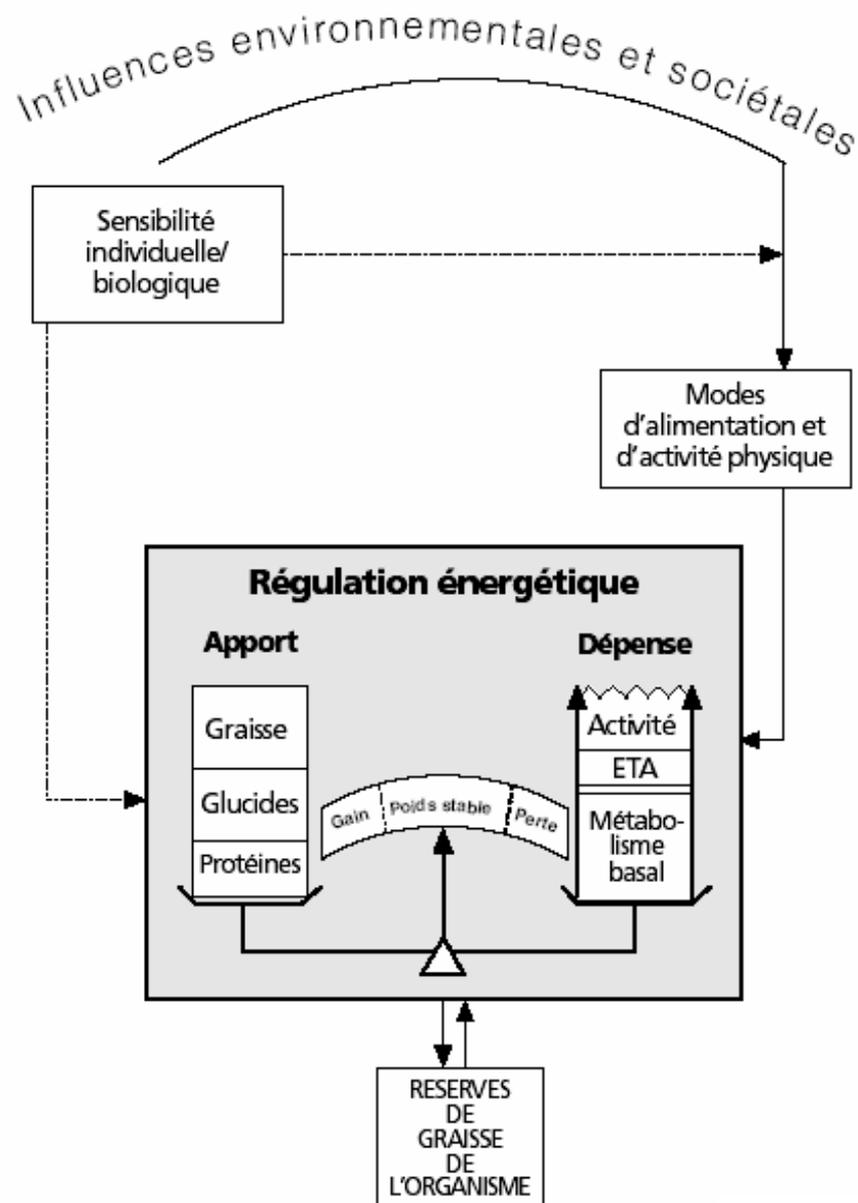


Figure 10 : Influences s'exerçant sur le bilan énergétique (ETA : thermogénèse post-prandiale)
(d'après OMS 2003)

b) Obésité secondaire

L'obésité est parfois secondaire à des troubles sous-jacents. En effet, des affections endocriniennes (hypothyroïdie, maladie de Cushing) ou neurologiques (lésions hypothalamiques) peuvent entraîner une prise de poids. Cependant, ces cas d'obésité secondaires représentent un faible pourcentage des sujets en surpoids dans la population, aussi nous ne les développerons pas plus dans notre étude. (Goubely 2003, Basdevant et Guy-Grand 2004)

7. Conséquences de l'obésité

a) Mortalité

De nombreuses études ont démontré la relation entre surpoids et mortalité prématurée. Nous pouvons en citer quelques unes.

The Framingham Heart Study a estimé l'espérance de vie perdue chez les hommes et les femmes en surpoids en tenant en compte de leur tabagisme. (Peeters et al 2003) En effet, ce facteur souvent omis peut biaiser les résultats. Plusieurs conclusions furent tirées de cette étude :

-la diminution de la durée de vie est corrélée positivement au degré de surpoids

-les femmes voient leur durée de vie plus raccourcie que les hommes en fonction de leur poids. Cette observation n'est pas confirmée par l'étude de Fontaine et al (2003), selon laquelle une obésité sévère (IMC>45) chez des sujets de 20 à 30 ans diminue de 13 ans la durée de vie des hommes blancs et de seulement 8 ans celle des femmes blanches.

-le tabagisme accentue l'effet de l'obésité sur la durée de vie. Par exemple, les hommes fumeurs et obèses perdent 6.7 ans de vie par rapport aux hommes fumeurs et minces alors que les hommes non fumeurs et obèses ne perdent « que » 5.8 ans par rapport aux non fumeurs minces. On observe donc ici l'interaction entre le tabac et l'obésité sur l'espérance de vie. (Peeters et al 2003)

Une autre étude réalisée par Fontaine et al en 2003 a permis de déterminer l'IMC optimal pour favoriser la longévité. Son étude sépare les sujets blancs et les sujets noirs, ce qui nous permet d'objectiver les différences ethniques abordées précédemment. La longévité est maximale pour un IMC compris entre 23 et 25 chez les blancs et entre 23 et 30 chez les noirs. Ainsi, le surpoids avec un IMC compris entre 25 et 30 atteint la longévité des blancs, mais pas celle des noirs. Cette étude nous montre également que pour l'ensemble, la baisse d'espérance de vie est maximum si le sujet en surpoids est jeune, quelque que soit l'IMC. Ceci s'explique par l'ancienneté du surpoids d'autant plus importante à terme si l'individu est obèse dès son jeune âge (OMS 2003). L'indice de masse corporelle d'une personne entre 30 et 50 ans permet d'évaluer la mortalité après 70 ans malgré une perte de poids entre 50 et 70 ans ; ceci confirme donc que l'obésité précoce est grave et doit être prise en charge tôt. (Peeters et al 2003)

L'accroissement de cette mortalité est surtout dû à l'augmentation des maladies cardiaques, des embolies, du diabète et des maladies digestives (Lewis et al 1987). Toutes ces conséquences de l'obésité seront détaillées par la suite.

Il faut préciser que le risque de mort subite face à un IMC élevé est important. (Poirier et Desprès 2003)

b) Maladies chroniques

(1) Intolérance à l'effort et troubles cardiovasculaires (hypertension)

L'obésité est un facteur de risque majeur des maladies cardio-vasculaires, notamment ischémiques. Cependant, ceci est plus ou moins valable en fonction de la répartition adipeuse chez l'obèse ; en effet, l'obésité abdominale et surtout viscérale aggrave le syndrome métabolique lié aux maladies cardiovasculaires. De plus, l'état pro-inflammatoire et prothrombotique, observé en cas d'obésité, aggrave le risque de syndrome coronarien aigu. En effet, des augmentations du fibrinogène plasmatique, de l'activité coagulante des facteurs VII et VIIIc et d'autres facteurs de coagulabilité sont souvent observés. En outre, ces facteurs peuvent être associés à un dysfonctionnement endothélial chez les patients atteints d'obésité abdominale. (Poirier et Desprès 2003)

(a) Insuffisance coronarienne et athérosclérose

Les risques d'infarctus du myocarde et d'insuffisance coronarienne sont plus élevés lorsque l'IMC est élevé. Les premières phases de l'athérosclérose apparaissent fréquemment dès l'enfance ou l'adolescence. En effet, les troubles cliniques chez l'adulte résultent très souvent d'une athérosclérose précoce. Ainsi, chez le jeune, le cholestérol se dépose dans les macrophages et les cellules musculaires lisses de l'intima des artères. Puis, lorsqu'il vieillit, la plaque fibreuse se développe et entraîne des lésions athérosclérotiques fragiles. La rupture de ces dernières peut induire par la suite une hémorragie et la formation d'un thrombus pouvant conduire au final à un syndrome coronarien aigu. Les lésions d'athérosclérose augmentent chez les jeunes sujets obèses, plus particulièrement chez les hommes (lésions plus précoces) et les noirs (lésions plus étendues).

Il faut retenir l'idée selon laquelle l'obésité chez le jeune favorise le développement de l'athérosclérose, celle-ci ne s'exprimant cliniquement que plusieurs décennies plus tard. On souligne donc l'importance de traiter le surpoids chez le jeune pour prévenir les risques cardiovasculaires chez l'adulte (Poirier et Desprès 2003).

(b) Augmentation de la volémie et dilatation ventriculaire

La prise de poids est généralement concomitante d'une augmentation du poids du cœur et de la volémie. Cette dernière dilate la cavité ventriculaire gauche et induit donc une hypertrophie excentrique cardiaque. De plus, le travail du cœur est augmenté par l'augmentation générale de tissus à oxygéner. (Poirier et Desprès 2003, Louvet et Barbe 2007)

(c) Hypertension

L'hypertension artérielle est trois fois plus fréquente chez les sujets obèses que chez les minces (OMS 2003, Louvet et Barbe 2007). Les tensions systoliques et diastoliques augmentent, toutes les deux, lorsque l'IMC augmente (OMS 2003). Elle est liée à une activité sympathique altérée, fréquemment associée au diabète de type II, à l'hyperinsulinémie et au syndrome métabolique. (Poirier et Desprès 2003). En effet, la réabsorption rénale de sodium due à l'hyperinsulinémie explique en partie l'augmentation de la tension artérielle (OMS 2003). De plus, les adipocytes semblent être une source importante d'angiotensinogène jouant également un rôle important dans l'augmentation de la tension artérielle (German 2006a).

Or, l'hypertension a des conséquences à de nombreux niveaux : risques d'accidents vasculaires cérébraux, glomérulopathie, défaillance cardiaque. En effet, une augmentation de la pression diastolique de 7.5 mm de mercure augmente de 29% le risque de pathologie coronarienne et de 46% le risque d'accident vasculaire cérébral (OMS 2003)

Enfin, cette hypertension entraîne un épaississement des parois ventriculaires, associé à une dilatation concentrique du cœur. (Bray 2004)

(d) Insuffisance cardiaque

Comme nous l'avons étudié précédemment, l'obésité aggrave les risques d'hypertension, d'insuffisance coronarienne et augmente la volémie. Or ces 3 paramètres peuvent entraîner une insuffisance cardiaque gauche, d'origine souvent mixte. En effet, elle peut être à la fois due à l'hypertrophie cardiaque (concentrique due à l'hypertension et excentrique due à la volémie) et due aux troubles ischémiques (insuffisance coronarienne).

Ensuite, les complications respiratoires et les troubles thrombo-emboliques peuvent entraîner une insuffisance cardiaque droite. (Louvet et Barbe 2007)

(2) Diabète et insulino-résistance

Le surpoids est corrélé positivement à la sécrétion d'insuline. Or, l'hyperinsulinémie a plusieurs conséquences déjà évoquées : une synthèse accrue de VLDL, une suractivité du système nerveux sympathique et une augmentation de la réabsorption rénale de sodium.

Cette hyperinsulinémie est liée à l'insulinorésistance fréquemment observée en cas d'obésité, notamment si celle-ci est viscérale. En effet, les processus d'inhibition de la mobilisation des graisses du tissu adipeux et l'activation de la lipoprotéine lipase deviennent alors résistants à l'insuline (OMS 2003). Elle s'explique en partie par une augmentation de la production des TNF α et une baisse conjointe de celle des adiponectines par les cellules adipeuses. (Bray 2004)

Elle peut être à l'origine d'un diabète de type II fortement lié à l'obésité quelque soit le sexe ou l'origine des sujets (Louvet et Barbe 2007). En effet, le risque est le plus faible si l'IMC est inférieur à 22 alors qu'il est multiplié par 40 si l'IMC est de 35. Différentes caractéristiques du poids entrent en compte : le degré du surpoids, sa persistance dans le temps, la répartition abdominale de la graisse ou encore la prise de poids à l'âge adulte. Tous ces éléments sont des facteurs de risque important du diabète. (OMS 2003, Louvet et Barbe 2007)

(3) Cancers

Certaines formes de cancers semblent être favorisées par le surpoids. On retrouve ainsi une augmentation des cancers du colon, du rectum et de la prostate chez l'homme, alors que chez la femme, on observe des cancers de la vésicule biliaire et des organes reproducteurs (utérus, ovaires) (Louvet et Barbe 2007, Bray 2004). Le cancer de l'endomètre serait favorisé par l'action des aromatasés des adipocytes. Enfin, les cancers du sein chez la femme sont également plus élevés en cas d'obésité, cependant ils ne sont pas directement liés au surpoids total mais plutôt à l'adiposité intra-abdominale des femmes. (Bray 2004)

(4) Affections ostéo-articulaires

L'obésité a des conséquences néfastes sur l'appareil locomoteur et diminue les qualités de vie. Ceci est à la base d'un cercle vicieux ; en effet, ces troubles limitent l'activité physique, qui serait pourtant indiqué dans le contrôle du poids, et aggravent ainsi le surpoids. Les principales complications retrouvées sont l'arthrose des genoux, des chevilles et des hanches résultant directement de l'effet mécanique du surpoids. Cependant, la présence d'arthrose dans des zones de jonction peu soumises à la force du poids laisse supposer que l'obésité altère directement le métabolisme du cartilage et de l'os. (Louvet et Barbe 2007, Bray 2004).

c) Atteintes respiratoires

(1) Le syndrome d'apnée du sommeil

Ce syndrome est dix fois plus observé chez les sujets obèses (IMC>40) que non obèses. Cette apnée, souvent associée à des ronflements nocturnes importants, a des conséquences néfastes pour l'organisme. Le taux de saturation en oxygène au cours de la nuit est significativement diminué (Bray 2004); la mort subite, les arythmies cardiaques et l'hypertension artérielle systémique sont favorisées. (Louvet et Barbe 2007)

(2) Insuffisance respiratoire restrictive

Elle est généralement due à une difficulté de compliance pulmonaire, associée à une augmentation de la pression abdominale sur le diaphragme. Ainsi, la distribution abdominale de tissus adipeux semble ici encore, plus critique que le poids total. L'épaisseur de graisse contre la paroi costale augmente également les efforts respiratoires. (Lewis et al 1987) Tout ceci peut conduire à une hypoventilation alvéolaire. Celle-ci agit comme l'arthrose dans le cercle vicieux de l'obésité en limitant les efforts physiques.

Cependant, ces problèmes pulmonaires n'apparaissent qu'après une prise de poids très importante. (OMS 2003, Louvet et Barbe 2007, Bray 2004).

(3) Les embolies pulmonaires

Les maladies thrombo-emboliques veineuses étant plus fréquentes chez les sujets obèses, les embolies pulmonaires sont également plus répandues. (Poirier et Desprès 2003)

d) Troubles métaboliques

(1) Troubles de la reproduction

Divers troubles de la reproduction sont liés à l'obésité. En effet, les menstruations irrégulières et les cycles anovulatoires sont fréquents. Parfois une aménorrhée apparaît. Le taux de fertilité diminue quand le surpoids augmente. Des anomalies de sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, de LH par la pituitaire ou de FSH sont observées chez les femmes dont l'IMC est supérieur à 30, aboutissant à une infertilité.

De plus, des troubles au cours de la grossesse tels que l'hypertension gravidique ou le diabète gestationnelle sont plus fréquents.

Enfin, le risque de césarienne semble également plus important en cas d'obésité. (Louvet et Barbe 2007, Bray 2004)

(2) Hyperlipidémie, dyslipidémie

Les dyslipidémies sont fréquemment observées chez les sujets obèses. On observe ainsi des triglycérides, des apolipoprotéines B, des LDL (lipoprotéines de faible densité) augmentés et du HDL (Lipoprotéine de haute densité)-cholestérol diminué. Une corrélation positive entre l'IMC et la triglycéridémie a été démontrée à de nombreuses reprises, de même que la relation inverse entre l'IMC et le taux d'HDL-cholestérol.

L'hyperlipidémie observée est une des composantes de l'insulino-résistance. (Poirier et Desprès 2003, OMS 2003)

(3) Syndrome métabolique

Un ensemble de caractéristiques retrouvées chez les obèses semble constituer un groupe de facteurs de risques des maladies cardiovasculaires, regroupés sous le terme de « syndrome métabolique ». Il est mis en évidence par la présence de trois des cinq critères suivants, établis il y a quelques années:

- circonférence de la taille supérieure à 102 cm chez les hommes et 88 cm chez la femme
- triglycéridémie à jeûn supérieure ou égale à 1.7mmol/L
- HDL-cholestérol inférieur à 1mmol/L chez les hommes et 1.3 mmol/L chez les femmes
- pression artérielle supérieure à 130/85mmHg
- glycémie à jeun supérieure ou égale à 6.1mmol/L

Ce syndrome métabolique est souvent accompagné d'autres anomalies sanguines telles qu'une augmentation des LDL ou une hyperlipidémie post-prandiale.

Ces troubles métaboliques ne dépendent pas exclusivement de l'IMC. En effet, si l'on considère un ensemble d'individus présentant une obésité similaire, ces anomalies sont principalement retrouvées chez les sujets où le tissu adipeux viscéral est le plus important. Ainsi, la répartition de la graisse montre ici encore son importance. (Poirier et Desprès 2003)

e) Complications digestives

(1) Reflux gastro-oesophagiens

Les reflux gastro-oesophagiens sont très fréquents en cas d'obésité et sont particulièrement douloureux. (Louvet et Barbe 2007, Basdevant et Guy-Grand 2004)

(2) Problème hépatique

Un ensemble d'anomalies hépatiques associées à l'obésité et fréquemment rencontrées est résumé sous le terme SHNA (Stéatohépatite Non Alcoolique). Il inclut : l'hépatomégalie, une

histologie hépatique anormale (stéatose, fibrose, cirrhose) et l'élévation des paramètres sanguins hépatiques. (Bray 2004, Basdevant et Guy-Grand 2004)

(3) Vésicule biliaire

Les lithiases biliaires constituent le problème hépatobiliaire majoritaire observé chez les sujets en surpoids. Son incidence augmente avec l'IMC, surtout chez la femme. En effet, d'un IMC entre 20 et 25 à un IMC supérieur à 30, la prévalence des lithiases passe de 11 à 28%. (Basdevant et Guy-Grand 2004)

Le taux de cholestérol augmente de manière linéaire avec le poids corporel et il semble que cette augmentation explique l'incidence des calculs biliaires. En effet, la concentration élevée de cholestérol dans la bile par rapport aux acides biliaires et aux phospholipides favorise la formation de calculs par précipitation dans la vésicule. En outre, la présence de ceux-ci entraîne une inflammation des parois vésicales et donc des cholécystites plus fréquentes. (OMS 2003, Bray 2004)

(4) Tumeurs intestinales

Les troubles intestinaux dus aux tumeurs sont évoqués dans le paragraphe précédent sur les cancers.

f) Inconvénients chirurgicaux (anesthésie)

Les risques anesthésiques et per-opératoires sont amplifiés en cas d'obésité et semblent principalement dus aux risques de thrombo-embolies et aux troubles respiratoires. (Louvet et Barbe 2007)

g) Troubles psychologiques

(1) Dépression

Les troubles psychologiques découlant d'un surpoids sont fréquemment rencontrés et plus particulièrement chez les femmes, plus soumises actuellement à la mode de la minceur.

Le regard des autres est souvent difficile à supporter. (OMS 2003, Goubely 2003)

(2) Retentissement social et professionnel

L'obésité altère les qualités de vie à différents niveaux. En effet, les capacités à participer à certaines activités sont limitées (effort physique, sport) et créent une barrière sociale.

De plus, il peut exister une forme de discrimination, lors de recherche d'emploi par exemple. (OMS 2003, Goubely 2003)

Il ne faut surtout pas oublier de prendre en compte ce retentissement social, professionnel et psychologique de l'obésité lors de son traitement si l'on souhaite mettre toutes les chances de réussite de son côté.

La description de la physiopathologie de l'obésité permet d'insister sur le fait qu'elle n'entraîne pas uniquement des problèmes esthétiques et mécaniques mais également des troubles métaboliques. Les conséquences, parfois très graves, qui en découlent, expliquent l'intérêt porté actuellement au développement de nouvelles méthodes luttant contre l'apparition, le maintien ou l'aggravation de l'obésité.

Nous pouvons maintenant nous intéresser aux caractéristiques de l'obésité chez le chien, en comparaison avec l'homme.

B. Qu'en est-t-il chez le chien ?

1. Diagnostic et évaluation du degré d'obésité

Comme chez l'homme, l'obésité correspond à un excès de poids entraînant des effets néfastes pour l'organisme. Cependant, une évaluation mathématique de celle-ci est beaucoup moins évidente chez le chien, même de race. Il existe ainsi diverses méthodes permettant de diagnostiquer l'obésité, plus ou moins utilisées en fonction de leur accessibilité ou de leur efficacité.

a) Poids corporel

(1) Poids absolu

Le chien doit être pesé au cours de chaque consultation de manière à pouvoir obtenir une courbe de poids. Celle-ci donne une base de comparaison et permet de visionner la prise de poids au fil du temps.

En effet, une pesée unique du chien à un instant donné ne permet pas de conclure sur le statut pondéral de celui-ci car on ne sait pas si ce poids lui est approprié ou non. Ainsi, le poids absolu est utilisé dans le calcul du poids corporel relatif comme on le verra plus loin ou associé à d'autres estimations comme l'indice corporel. (Burkholder et Toll 2002, Diez et Nguyen 2006a)

(2) Poids idéal estimé

Ce poids est très utile pour estimer le statut pondéral de l'animal et mettre en place un traitement.

En fonction des études, on considère qu'un chien est obèse lorsque son poids dépasse de 15% ou de 20% (German 2006b) son poids idéal.

Sa détermination n'est pas aisée. Deux méthodes sont possibles :

-Comme nous l'avons vu, le suivi pondéral est intéressant. Il peut permettre de déterminer le poids idéal de l'animal lorsqu'il atteint son poids d'adulte mature vers 12 mois ou 18 mois pour les grandes races (Lewis et al 1987, Burkholder et Toll 2002). Cependant, certains individus sont en excès pondéral dès leur plus jeune âge, il est alors très difficile d'évaluer leur poids idéal. (Diez et Nguyen 2006a)

-Chez les chiens de pure race, des standards de poids peuvent être utilisés pour la comparaison mais ceci n'est pas entièrement satisfaisant en raison de la variabilité de stature qui peut exister chez des chiens de même race et de même sexe. En effet, un labrador de 32 kg peut aussi bien avoir un poids idéal, qu'être trop maigre ou en surpoids, selon sa conformation.

Tableau 5 : Standard de poids en fonction des races de chiens (en kg) (d'après Burkholder et Toll 2002)

Petites races	Poids moyen chez le mâle	Poids moyen chez la femelle	Races moyennes	Poids moyen chez le mâle	Poids moyen chez la femelle
Chihuahua	2.0 ± 0.6	1.5 ± 0.4	Berger des Pyrénées	12.8 ± 2.8	13.4 ± 3.8
Yorkshire	2.6 ± 0.5	2.3 ± 0.5	Bouledogue français	13.0 ± 1.6	11.3 ± 1.9
Spitz nain	3.6 ± 0.8	2.5 ± 0.6	Cocker anglais	13.0 ± 2.3	11.8 ± 1.0
Lévrier italien	4.1 ± 0.5	4.6 ± 0.1	Whippet	13.9 ± 1.1	11.7 ± 0.7
Shi tzu	5.8 ± 1.3	5.0 ± 0.8	Epagneul breton	17.9 ± 2.2	15.5 ± 1.5
Caniche nain	5.8 ± 1.4	5.0 ± 0.8	Staffordshire Bull Terrier	24.0 ± 1.1	21.0 ± 1.4
West Highland White Terrier	7.5 ± 1.2	6.9 ± 0.6	Bulldog anglais	26.0 ± 4.3	22.4 ± 3.6

Cairn terrier	8.1 ± 0.2	7.4 ± 1.2	Colley	23.9 ± 0.5	19.8 ± 2.0
Cavalier king charles	8.7 ± 1.5	7.0 ± 1.1	Sibérien Husky	24.0 ± 0.9	18.5 ± 1.0
Teckel standard	9.2 ± 1.2	7.5 ± 1.8	Shar pei	24.9 ± 1.7	18.4 ± 0.6
Grandes races	Poids moyen chez le mâle	Poids moyen chez la femelle	Races géantes	Poids moyen chez le mâle	Poids moyen chez la femelle
Setter irlandais	26.1 ± 1.9	25.5 ± 4.5	Rottweiler	46.8 ± 4.8	39.7 ± 4.9
Berger belge malinois	27.1 ± 4.5	23.2 ± 2.0	Bouvier bernois	59.9 ± 6.9	43.3 ± 6.5
Braque allemand	28.5 ± 0.9	24.6 ± 2.3	Léonberg	57.0 ± 6.4	49.9 ± 6.8
Epagneul français	29.4 ± 2.1	26.3 ± 3.6	Dogue de Bordeaux	58.6 ± 7.3	46.8 ± 7.5
Braque de Weimar	33.6 ± 3.7	30.5 ± 4.3	Bull Mastiff	58.8 ± 7.5	47.7 ± 6.4
Golden Retriever	33.7 ± 3.4	30.4 ± 3.6	Irish Wolfhound	63.1 ± 1.4	54.3 ± 4.9
Boxer	33.9 ± 3.5	28.8 ± 2.4	Terre-Neuve	63.5 ± 6.2	51.1 ± 8.6
Labrador Retriever	35.5 ± 4.5	30.7 ± 3.4	Dogue allemand	70.5 ± 8.2	56.6 ± 7.1
Berger allemand	35.9 ± 3.6	28.4 ± 2.7	St Bernard	81.5 ± 7.2	61.0 ± 8.9
Doberman	39.0 ± 5.5	28.5 ± 5.0	Mastiff	87.0 ± 10.5	71.6 ± 9.2

(3) Poids relatif

Le poids corporel relatif (PCR) est le rapport du poids actuel du chien sur son poids idéal estimé. Ainsi, un poids relatif se situant autour de 1 indique que l'animal est proche de son poids idéal. S'il est inférieur à 1, cela signifie qu'il pèse moins que son poids idéal et s'il est supérieur à 1, il pèse plus.

Des valeurs seuils de surpoids et d'obésité ont été choisies par extrapolation des chiffres utilisés chez l'homme :

Un PCR supérieur à 1.1 indique un surpoids de l'animal et un PCR supérieur à 1.2 indique que l'animal est obèse.

D'autres estimations évoquent le fait que le surpoids n'a de conséquences cliniques qu'à partir d'un PCR supérieur à 1.4 alors que certains articles parlent d'obésité dès que le PCR dépasse 1.15. (Gosselin et al 2007)

Cette méthode présente deux inconvénients majeurs : la difficulté de déterminer avec précision le poids corporel idéal et l'interprétation du PCR qui en découle. (Burkholder et Toll 2002)

b) Indice de masse corporelle

Cet indice est une évaluation rapide, subjective et semi-quantitative de la quantité de graisse corporelle de l'animal qui se réalise au cours d'un examen clinique poussé. L'évaluation de critères précis (localisations spécifiques, structure squelettique visible ou non, silhouette de l'animal) permet cependant de limiter la subjectivité liée à la notation de l'animal par une personne.

Cet indice, utilisé en routine et associé à la pesée de l'animal, permet de prévenir le surpoids en établissant régulièrement un score corporel.

L'indice corporel moyen correspond à une masse lipidique d'environ 13% (Diez et Nguyen 2006a) à 20% (Burkholder et Toll 2002).

Différents systèmes permettent d'estimer cet indice en fonction du nombre de régions corporelles observées (Diez et Nguyen 2006a, Elliott 2006) :

(1) Système en 5 points

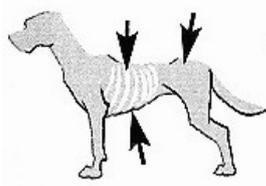
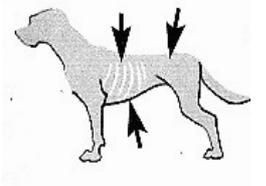
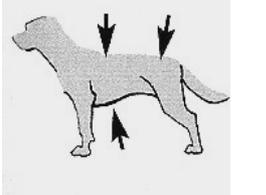
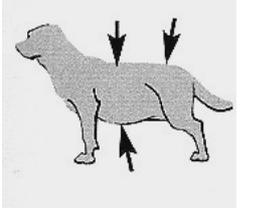
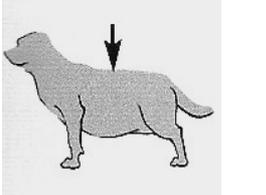
Ce système permet de déterminer l'indice corporel d'un animal parmi 5 possibilités, en fonction de l'évaluation de certaines zones corporelles à examiner d'après un tableau indicatif (Tableau 5).

Ce score permet ensuite d'estimer l'état d'embonpoint d'un animal. Ainsi, un indice de 1/5 correspond à un animal cachectique alors qu'un score de 5/5 correspond à un animal obèse.

La surcharge pondérale augmente de 10% pour chaque demi-point au dessus de 3. Cependant, la note de 5 ne correspond pas à un surpoids maximum, qui peut être supérieur à 40%.

Ici, le surpoids et l'obésité sont respectivement définis à partir des indices 4 et 5.

Tableau 6 : Indice corporel en 5 points (d'après Diez et Nguyen 2006a)

	Notation	Chien
	1. Cachexie Plus de 20% en dessous du poids optimal	-Côtes, colonne vertébrale, os du bassin facilement visibles (poils courts) -Perte évidente de masse musculaire -Pas de graisse palpable sur la cage thoracique
	2. Maigreur 10 à 20% en dessous du poids optimal	-Côtes, sommets des vertèbres, os du bassin visibles -Ceinture abdominale (taille) évidente -Pas de graisse palpable sur la cage thoracique
	3. Poids idéal	-Côtes, colonne vertébrale non visibles mais facilement palpables -Ceinture abdominale (taille) évidente -Mince couche de tissus adipeux palpable sur la cage thoracique
	4. Excès de poids, Obésité 10 à 20 % au dessus du poids optimal	-Côtes et colonne vertébrale palpables avec difficulté -Ceinture abdominale (taille) absente -Dépôt adipeux évident sur la colonne vertébrale et la base de la queue
	5. Obésité morbide A partir 40% au dessus du poids optimal	-Dépôt adipeux massif sur le thorax, la colonne vertébrale et la base de la queue -Distension abdominale évidente

(2) Système en 9 points

Ce système d'évaluation en 9 points permet d'estimer un surpoids à partir de 6. L'obésité devient morbide lorsque l'index est de 9, correspondant à plus de 40% de masse grasse.

On peut convertir l'échelle en 9 points en celle à 5 points en faisant correspondre une graduation de la première à une demi-graduation de la deuxième. (Diez et Nguyen 2006a)

c) Mesures morphométriques

La morphométrie est définie par la mesure de formes externes évaluant ainsi certaines parties du corps et leurs dimensions (Diez et Nguyen 2006a). Cette méthode est utilisée chez l'homme comme nous l'avons vu avec les périmètres des hanches ou de l'abdomen par exemple.

Chez le chien, la graisse se dépose surtout en sous-cutanée en région thoracique, lombaire, coccygienne et sous forme de graisse intra-abdominale.

D'après Burkholder et Toll, la circonférence pelvienne est proportionnelle au pourcentage de graisse corporelle, c'est le paramètre qui varie le plus en fonction du poids. De plus, avec certaines mesures (CP : circonférence pelvienne en centimètres ; JG : longueur du postérieur droit, jarret-genou en centimètres, PC : Poids corporel en kg), on peut estimer le pourcentage de graisse corporelle grâce à des équations, avec une marge d'erreur de plus ou moins 2 à 4% de graisse.

Mâle : % graisse corporelle = $-1.4 \text{ JG} + 0.77 \times \text{CP} + 4$

Femelle : % graisse corporelle = $-1.7 \times \text{JG} + 0.93 \times \text{CP} + 5$

Les 2 sexes : % graisse corporelle = $(-0.0034 \times \text{JG}^2 + 0.0027 \times \text{CP}^2 - 1.9)/\text{PC}$

Cependant, il convient d'être prudent lors de l'utilisation de cette méthode pour évaluer le statut pondéral d'un animal. En effet, les mesures doivent être faites correctement : l'animal doit être dans la bonne position (debout, droit, la tête regardant devant..), le mètre ruban doit être serré jusqu'à ce que les poils soient juste comprimés contre la peau et la mesure doit être effectuée au bon emplacement anatomique.

De plus, les équations ont été définies à l'aide de chiens ayant des proportions de type retriever et pesant entre 7.3 et 34.5kg. L'utilisation de ces équations sur des chiens brachycéphales, dolichocéphales ou dont le poids n'entre pas dans cet intervalle, n'a pas été évaluée et il convient alors d'être très prudent, ces résultats pouvant être erronés. (Elliott 2006, Burkholder et Toll 2002)

d) Méthode par ultrasons

Cette méthode est utilisée pour estimer l'épaisseur de graisse sous-cutanée chez le chien. Elle possède l'avantage d'être relativement simple et non invasive, et ne requiert que la

disponibilité d'un échographe, aujourd'hui assez répandue dans les cliniques vétérinaires. Cependant, elle ne permet que l'évaluation de la graisse sous-cutanée et la reproductibilité est délicate à obtenir (peau rasée, position standardisée, points de repère anatomique) (Diez et Nguyen 2006a)

Cette méthode pourrait cependant permettre d'avoir une idée globale de l'adiposité de l'animal. En effet, Wilkinson et McEwan (1991) ont étudié la corrélation entre les données échographiques et histologiques du tissu gras sous-cutané ainsi que la relation qui existait entre l'épaisseur de ce gras à différents endroits du corps et la masse grasse totale de l'animal. Ils ont ainsi établi une équation permettant d'estimer le pourcentage de gras totale (Y) en fonction de l'épaisseur de gras sous-cutané (X) mesurée par ultrasons au niveau lombaire (entre la 3^{ème} et la 5^{ème} vertèbre lombaire, 2 à 3 cm latéralement à la ligne médiane) :

$$Y = 17.48 + 9.77 X \text{ (mm)}$$

Cependant, d'après Elliott (2006), cette étude n'a porté que sur des beagles et n'a pas été testée sur d'autres races de chiens, il faut donc rester prudent lors de l'utilisation de cette équation.

e) Impédance bio-électrique

Il s'agit d'une méthode électrique permettant d'obtenir rapidement de nombreuses données sur la composition corporelle : masse maigre, masse grasse, eau extracellulaire, eau intracellulaire... L'application d'un courant électrique chez le patient permet d'étudier cette composition en mesurant la nature de la conductance électrique chez celui-ci.

Il s'agit d'une méthode simple, non invasive, reproductible et rapide ; cependant elle est critiquée et non reconnue par de nombreux auteurs au plan international, en raison de ses nombreux critères de variabilité. En effet, l'impédance peut-être modifiée en fonction de l'hydratation de l'individu, de sa consommation d'eau ou de nourriture, de son activité physique, de son âge, de sa taille ou encore de son état de santé. (Elliott 2006)

f) Absorptiométrie biphotonique aux rayons X à double énergie

Cette méthode nommée également DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) permet de déterminer de manière précise les quantités et natures de différents tissus : os, masse grasse, masse maigre. Une source émet des rayons X en direction du sujet. Ceux-ci, plus ou moins atténués en fonction du tissu traversé, arrivent sur un détecteur et permettent l'obtention d'une

image caractéristique. A partir de cette image, des algorithmes permettent de calculer la proportion de chaque tissu dans chaque pixel. (Elliott 2006, Gossel et al 2007)

Ainsi, cette méthode précise et rapide (10 à 30 minutes) permet de suivre l'évolution corporelle de manière expérimentale mais nécessite la tranquillisation de l'animal au cours de l'examen. (Diez et Nguyen 2006a, Elliott 2006)

g) Isotopes lourds

Cette technique utilisant des isotopes lourds consistent à déterminer la quantité d'eau corporelle totale et à en déduire la masse maigre du sujet puis sa masse grasse secondairement.

On peut subdiviser le corps en deux compartiments distincts :

- la masse grasse homogène, sans potassium ni eau
- la masse sans gras, hétérogène, contenant de l'eau (73%) et du potassium

Ainsi, la quantité d'eau totale de l'organisme est évaluée par la dilution d'un traceur injecté et son équilibration. Celui-ci doit être non toxique, non métabolisé et facile à administrer. On utilise généralement le deutérium et l'O¹⁸ possédant ces qualités.

La masse sans gras peut être calculée à partir de la valeur de l'eau totale de l'organisme (ETO) obtenue par cette technique : $ETO/0.73$. Et comme le poids corporel total est égale à la masse sans gras additionnée à la masse grasse, nous pouvons en déduire facilement la masse adipeuse de l'animal.

La technique est assez simple : on réalise une prise de sang avant l'administration sous-cutané du traceur puis une autre 5h après. Elle est peu invasive et a été validée chez le chien mais nécessite une technique de mesure : la spectrométrie de masse qui en limite la praticité. De plus, les critères d'hydratation varient en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou des maladies présentes. (Elliott 2006, Diez et Nguyen 2006a)

Les deux dernières méthodes citées donnent de bons résultats mais restent seulement utilisées lors de protocoles de recherche, notamment lors de suivis pondéraux testant l'efficacité de certains aliments ou traitements luttant contre l'obésité. En effet, le matériel nécessaire à leur utilisation limite leur utilisation courante en clinique.

2. Prévalence

D'après certains auteurs, l'incidence de l'obésité chez les chiens semble augmenter en même temps que l'incidence de l'obésité humaine. En effet, la prévalence de l'obésité serait passée

de 20% en 1970 à 40% dans des études plus récentes. (German 2006b, Gosselin et al 2007, Brown 1990).

Cependant, l'idée selon laquelle l'incidence aurait augmenté au cours de ces 10 dernières n'est pas retrouvée dans toutes les études. (Diez et Nguyen 2006a)

Nous pouvons regrouper dans un tableau quelques études montrant une prévalence qui oscille entre 20 et 40% dans les pays industrialisés en fonction de l'auteur, du site et de la date d'étude (Gosselin et al 2007, Diez et Nguyen 2006a) :

Tableau 7 : Fréquence de chiens dont le poids dépasse de 15% le poids optimal

Pays	Année	Taille de l'échantillon	Estimation	Références
USA	1999	31484	28%	Lund et al 1999
France, Angleterre, Espagne, Allemagne	2000	400 vétérinaires interrogés	20-22%	Diez et Nguyen 2006a
Australie	2003	860	25%	Robertson 2002
Australie	2005		33.5%	German 2006b
France (Paris)	2006	681	38.8%	Colliard et al 2006

Il faut retenir que l'obésité a une prévalence actuelle importante chez le chien qui semble malgré tout augmenter avec le temps, d'après les valeurs du tableau. Cependant, les études n'étant pas similaires, il reste délicat de les comparer.

3. Physiopathologie

La physiopathologie de l'obésité est comparable à celle de l'homme ; nous ne la détaillerons donc pas dans ce paragraphe.

4. Phases

Les phases de l'obésité chez le chien sont similaires aux phases chez l'homme. (Lewis et al 1987)

5. Etiologie de l'obésité

Une fois le diagnostic d'obésité établi, il est nécessaire de déterminer si celle-ci est primaire ou secondaire. En effet, l'obésité secondaire peut être expliquée par certaines pathologies comme chez l'homme. Nous pouvons citer le syndrome de Cushing, l'hypothyroïdie, le

diabète sucré. (Lewis et al 1987). Si une de ces maladies est diagnostiquée, il faut d'abord la traiter spécifiquement puis observer l'évolution de l'obésité.

Dans les autres cas, il s'agit d'obésité primaire dont l'apparition est favorisée par certains facteurs que nous allons développer.

Nous évoquerons uniquement l'obésité primaire dans la suite de ce document.

6. Facteurs de risque de l'obésité

Comme nous l'avons étudié chez l'homme, un bilan énergétique équilibré à long terme est primordial pour conserver un poids stable. La difficulté chez le chien et de connaître ses besoins énergétiques individuels, en fonction de la diversité observée dans l'espèce canine. En effet, en plus de la difficulté à établir le poids idéal du chien, différents facteurs interviennent notamment en modifiant le métabolisme de base. (Diez et Nguyen 2006a)

a) Facteurs prédisposants

(1) Génétique/Race

Comme nous l'avons vu chez l'homme, la sélection naturelle a favorisé la survie de sujets plus aptes à faire des réserves permettant de survivre en cas de famine, qu'à limiter leur prise de poids en cas d'alimentation abondante. Cependant, chez le chien, dans les mêmes conditions de vie, certaines races deviennent obèses alors que d'autres maintiennent leur poids idéal. On peut donc en déduire l'importance de la «race» comme facteur prédisposant de l'obésité.

On ne connaît pas de manière précise les facteurs génétiques en jeu, mais on suspecte fortement une nature polygénique de l'obésité à ce niveau.

En fonction des études, les races prédisposées à l'obésité peuvent varier. En effet, en fonction de la population de cette race (mode) dans le pays au moment de l'étude, la prévalence de l'obésité peut varier, il faut donc être prudent dans l'interprétation des données. Ainsi, une étude réalisée en Allemagne en 1978 définit les Boxer comme fréquemment obèses, or on ne les retrouve généralement pas dans les races à risques.

On peut cependant citer certaines races fréquemment définies comme prédisposées à l'obésité :

- Géantes : Bouvier bernois, Terre-neuve, Saint-bernard, Rottweiler
- Grandes : Labrador retriever, Golden Retriever, Colley
- Moyennes : Beagle, Cocker Spaniel, Basset Hound

-Petites : Cairn Terrier, Teckel, Cavalier King Charles, Scottish Terrier (Diez et Nguyen 2006a)

Les Retrievers constituent la race la plus à risque. En effet, la fréquence de l'obésité dans cette race est presque 5 fois supérieure aux autres races confondues (Colliard et al 2006). Ceci peut s'expliquer par un métabolisme de base chez ces races moins important que chez d'autres.

A l'inverse, le Greyhound, le Doberman et le Whippet semblent plutôt résistants à l'obésité (Lewis et al 1987, Diez et Nguyen 2006b)

(2) Sexe

La différence entre les sexes est surtout observée chez les jeunes animaux. En effet, jusqu'à l'âge de 12 ans, l'obésité est plus observée chez les femelles (Lewis et al 1987, Gosselin et al 2007). Ensuite, les valeurs se rééquilibrent. D'après une récente étude faite à l'ENVA, le facteur « femelle » augmente le risque d'obésité du chien de 1,6 fois. (Colliard et al 2006)

(3) Stérilisation

La fréquence de l'obésité est doublée chez les chiens stérilisés. La fréquence passe de 15% chez les chiens entiers à 32% chez les autres, d'après l'étude de Robertson (2003). Ceci est confirmé dans une autre étude montrant une fréquence d'obésité 2,2 fois plus élevée chez les individus stérilisés. (Colliard et al 2006)

Le lien entre gonadectomie et obésité n'est pas encore clairement établi mais plusieurs explications sont actuellement proposées.

Tout d'abord, les oestrogènes ont un effet inhibiteur sur la prise alimentaire modifiant ainsi la consommation au cours des cycles chez la femelle ; celle-ci étant augmentée lors de l'anoestrus par exemple. On comprend donc que la consommation alimentaire spontanée chez les chiennes stérilisées soit augmentée. Des études réalisées sur des beagles ont estimé que dans les 3 mois suivant la gonadectomie, les chiennes augmentent de 20% leur ingestion alors qu'il faudrait réduire de 30% les apports énergétiques pour maintenir le poids corporel idéal. (Diez et Nguyen 2006a)

Une nuance est à apporter sur les chiennes stérilisées jeunes. En effet, les chiennes opérées avant 5.5 mois présente une fréquence d'obésité plus faible que celles stérilisées après 5.5 mois. (Lewis et al 1987, Diez et Nguyen 2006a, Diez et Nguyen 2006b)

La suppression des effets métaboliques des androgènes chez le mâle peut également être à l'origine d'une élévation de consommation alimentaire (Burkholder et Toll 2002)

Ensuite, une diminution de l'activité physique (vagabondage moins fréquent) est régulièrement observée après la stérilisation, principalement chez le mâle (Burkholder et Toll 2002). Les besoins chutent donc également (Gosselin et al 2007).

Ainsi, la stérilisation est à l'origine d'une baisse de dépense énergétique associée à une augmentation, ou au moins à un maintien, des apports caloriques engendrant un déséquilibre de la balance énergétique, menant à terme à l'obésité.

(4) Age

Le risque d'obésité augmente avec l'âge jusqu'à 12 ans.

Avant 1 an, la fréquence d'obésité est faible (aux alentours de 6% chez les femelles), puis la prévalence augmente et le pic se situe entre 6 et 8 ans. Elle présente ensuite un plateau jusqu'à l'âge de 12 ans. (Diez et Nguyen 2006a, Burkholder et Toll 2002) Avec l'âge, la masse maigre, le métabolisme de base et l'activité physique diminuent, ce qui réduit les dépenses d'énergie, limitant les besoins caloriques de près de 20% chez l'animal âgé. (Lewis et al 1987)

Parallèlement à l'homme, les chiennes obèses avant 1 an ont plus de risque d'être obèse à l'âge adulte que les autres (Diez et Nguyen 2006a).

Après ce seuil de 12 ans, les données sont controversées. Cependant, les études les plus récentes sont en faveur d'une diminution de la fréquence de l'obésité. (Diez et Nguyen 2006a, Burkholder et Toll 2002) L'hypothèse d'une longévité moins grande des individus obèses pourrait en partie expliquer cette prévalence plus faible. (Diez et Nguyen 2006b)

(5) Prise de médicaments

Certains traitements, tels que les glucocorticoïdes ou les anti-épileptiques, augmentent la prise alimentaire et facilitent donc la prise de poids. (Diez et Nguyen 2006a)

Les traitements contraceptifs la favorisent également. Une étude a montré une augmentation de poids significative chez 17.4% des chiennes traitées avec de l'acétate de médroxyprogestérone. (Diez et Nguyen 2006b).

(6) Propriétaires

(a) Statut pondéral

On observe une corrélation entre le poids du chien et celui de son propriétaire. En effet, 54% des propriétaires de chiens obèses sont eux-mêmes obèses alors que seulement 28% des propriétaires de chiens au poids idéal sont obèses. (Diez et Nguyen 2006a)

Les propriétaires obèses sont généralement assez inactifs, ce qui engendre une faible activité physique chez le chien également. De plus, ils consomment, en général, plus d'encas caloriques ou de plats cuisinés qu'ils font partager à leurs chiens, entraînant alors une augmentation des apports caloriques. (Gosselin et al 2007, Brown 1990)

(b) Age

La fréquence d'obésité chez le chien augmente avec l'âge du propriétaire, surtout à partir de 40 ans. Ceci est certainement lié à la baisse de l'activité physique de ce dernier qui se répercute sur le métabolisme de l'animal.

Le statut professionnel peut également intervenir, certainement en relation avec l'âge. En effet, un propriétaire retraité semble être un facteur prédisposant à l'obésité du chien. (Colliard et al 2006, Diez et Nguyen 2006a)

b) Facteurs déterminants

(1) Sédentarité

Le manque d'exercice intervient bien sûr dans le déséquilibre de la balance énergétique. Ainsi, la prévalence de l'obésité est corrélée à la durée de l'exercice hebdomadaire.

Si la fréquence de l'obésité est plus élevée chez les chiens vivant en appartement (31%) que chez les chiens vivant en extérieur (23%) (Robertson 2003), il ne faut pas retenir que cette généralité. En effet, certains chiens d'appartement sont sortis plusieurs heures par semaine, parfois plus que ceux ayant un jardin à proximité. (Diez et Nguyen 2006a)

Enfin, le manque d'exercice peut entraîner de l'ennui chez le chien. Celui-ci requiert alors de l'affection envers son propriétaire qui le nourrit en compensation, en pensant répondre à ses attentes. La sédentarité peut donc entraîner secondairement une augmentation des apports caloriques associés à la baisse primaire de dépenses. (Brown 1990)

(2) Alimentation

L'alimentation est le deuxième point primordial entrant dans le bilan énergétique. On peut illustrer cela en soulignant qu'une ingestion d'énergie supérieure de 1% par rapport aux besoins peut entraîner une prise de poids de 25 à 30% à l'âge mi-adulte. (Glenn Brown, 1990)

(a) Type d'alimentation

L'influence des diverses alimentations (alimentation ménagère, alimentation industrielle, sèche ou humide) sur l'obésité a été analysée dans différentes études. Il en ressort dans l'étude de Robertson (2003) qu'il n'y a pas de différence entre alimentation sèche ou humide sur l'obésité. De plus, l'idée selon laquelle les rations ménagères favorisent la prise de poids est nuancée par l'observation d'une fréquence d'obésité au moins aussi importante en Amérique du nord qu'ailleurs, alors que les animaux y sont nourris à 95% avec des aliments industriels. (Diez et Nguyen 2006a)

Les facteurs alimentaires influençant la prise de poids de l'animal sont la densité calorique de l'aliment, sa composition et son appétence. Tout d'abord, plus la densité calorique est élevée (aliment hyperdigestible par exemple), plus la quantité d'aliment donné doit être faible, ce qui n'est pas automatique chez les propriétaires.

Ensuite, la composition est très importante. En effet, si on augmente de 8% l'apport énergétique sous forme de lipides tout en conservant l'apport énergétique total, on entraîne un dépôt de graisse abdominale significativement supérieur. De plus, les aliments riches en lipides ont une meilleure appétence ; la quantité ingérée est donc plus importante (en cas d'alimentation ad libitum). Actuellement, propriétaires et producteurs d'aliments insistent sur l'importance du goût à défaut d'un contenu nutritionnel optimal, ce qui favorise le développement de l'obésité. (Lewis et al 1987)

On peut donc retenir que la densité calorique, la densité lipidique et donc l'appétence de la ration sont des éléments fondamentaux favorisant la prise de poids.

(b) Mode d'alimentation

La distribution de la nourriture et les conditions de consommation prennent une place également importante dans l'apparition de l'obésité.

D'une part, l'alimentation ad libitum est un facteur de risque important (Diez et Nguyen 2006a). Cependant, il est à mettre en relation avec le mode de vie du chien et le comportement du propriétaire avec l'alimentation. En effet, le libre accès à une nourriture sèche chez des chiens vivants en chenil n'aboutit pas forcément à l'obésité (Lewis et al 1987)

D'autre part, la distribution de plusieurs rations journalières ne prédispose pas à l'obésité si la ration quotidienne totale est adaptée, contrairement aux idées reçues. En effet, les chiens obèses n'ont souvent qu'un repas par jour (Robertson 2003). Cependant, cette méthode de rationnement est souvent mal comprise par les propriétaires qui multiplient la ration totale par le nombre de repas au lieu de la diviser.

Ensuite, le développement de nombreux types de friandises pour chiens, très caloriques, encourage les propriétaires à les utiliser. Associées aux compléments nutritionnels ou aux restes de table, elles sont généralement rajoutées à la ration quotidienne, entraînant ainsi un surplus d'apports. (Diez et Nguyen 2006a, Robertson 2003)

Enfin, les conditions dans lesquelles le repas a lieu sont également importantes. En effet, la concurrence entre animaux est toujours présente. Si on nourrit 2 chiens ensemble, ils mangent plus et plus vite que si ils étaient seuls. Ceci vient sûrement d'un instinct naturel visant à manger tout ce qu'il peut avant qu'un autre le fasse. (Lewis et al 1987)

(c) Dimension sociale de l'aliment

Outre son rôle nutritif, l'alimentation a un rôle social de plus en plus développé entre le chien et son propriétaire, favorisant l'apparition de l'obésité.

Prenons un exemple : dans certains cas, le chien mange parce qu'il sait qu'il sera ensuite récompensé. En effet, on lui propose une friandise, il la mange et est ensuite caressé par son propriétaire. En outre, le propriétaire pense faire plaisir à son animal en lui donnant cette friandise. Les caresses pourraient ici être suffisantes pour obtenir cette attention réciproque.

La suralimentation peut donc être expliquée de plusieurs façons :

-Les personnes travaillant la journée et laissant ainsi leur chien tout seul de longs moments, tentent de combler le manque en leur donnant des friandises en plus grande quantité. Ils pensent ainsi éviter l'ennui de l'animal et la destruction d'objets.

-Les animaux sont parfois traités comme des hommes, ils mangent alors les mêmes repas, trop énergétiques et trop copieux

-La faim et l'action de manger sont souvent considérées comme des signes de bonne santé

-Le surpoids peut être considéré comme un critère de beauté par certains propriétaires.

Enfin, il faut préciser que les propriétaires ne sont souvent pas conscients de l'état d'embonpoint de leur animal, ils ne veulent parfois pas l'admettre lorsqu'on leur en parle. Ces phénomènes favorisent d'autant plus la prise de poids, puisque l'alimentation inadaptée est conservée alors que le problème d'obésité se développe. (Lewis et al 1987, Diez et Nguyen 2006a)

Si les facteurs prédisposants sont, pour la majorité, associés directement au chien ; les facteurs déterminants sont, au contraire, dus en grande partie au propriétaire. Il faut donc souligner l'importance de ce dernier sur l'apparition de l'obésité chez le chien.

On comprend notamment qu'un homme ayant un comportement alimentaire et hygiénique favorisant son propre surpoids, favorise également la prise de poids de son animal par son mode de vie et d'alimentation ; d'où la corrélation positive déjà évoquée entre obésité humaine et obésité canine.

7. Conséquences de l'obésité

De nombreuses conséquences de l'obésité sont communes à l'homme et à l'animal ; nous aborderons seulement leurs particularités chez le chien. D'autres, plus caractéristiques de ce dernier, seront détaillées.

a) Conséquences communes à l'homme et au chien

(1) Diminution de la longévité

Une récente étude a permis d'établir une relation entre obésité et baisse de la longévité chez le chien. Cette-ci a porté sur 48 labradors séparés en deux groupes. Pour simplifier les choses, nous pouvons dire que le premier groupe était nourri ad libitum et le deuxième groupe était rationné, et mangeait le même aliment.

Ainsi, la médiane de survie des chiens restreints au niveau alimentaire (dont l'indice corporel est de 4.5/9) était de 13 ans, soit significativement plus élevée que celle du premier groupe (dont l'indice corporel est de 6.8/9 en moyenne) qui était de 11,2 ans. (Diez et Nguyen 2006a, German 2006b, Kealy 2002)

(2) Affections ostéo-articulaires

Le risque de ces affections est 57% plus élevé chez les chiens en surpoids que chez les chiens dont le poids est idéal. (Lewis et al 1987)

Comme chez l'homme, l'arthrose est un problème majeur chez les chiens obèses. Ainsi, une étude a permis de mettre en évidence des signes radiographiques de dysplasie coxo-fémorale 4 fois plus importants chez des labradors de 5 ans nourris ad libitum, que chez ceux rationnés. Kealy et al (1992) ont également montré que l'expression clinique de cette dysplasie peut être réduite en limitant la prise de poids des animaux lors de leur croissance. Cette étude a porté sur 48 labradors suivis de 8 semaines à 2 ans, nourris « ad libitum » pour les uns et avec une restriction alimentaire pour les autres.

L'arthrose du coude et de l'épaule est aussi fréquemment observée. (Diez et Nguyen 2006a)

On retrouve d'autres affections orthopédiques tels que la rupture de ligaments croisés ou la fracture du condyle huméral.

Enfin, les risques de hernies discales intervertébrales semblent être plus importants en cas de surpoids, notamment chez les cockers spaniel. (German 2006a, Lewis et al 1987)

(3) Troubles cardiovasculaires

La fréquence des maladies cardiovasculaires est 348% plus élevée chez les chiens atteints d'obésité sévère que chez ceux possédant un poids idéal. Cette fréquence passe à 38% chez les chiens atteints d'obésité légère (Lewis et al 1987). On remarque donc que chez le chien également, l'obésité est un facteur de risque important à ce niveau.

Les effets sont dus, de la même manière, à l'augmentation de la volémie, l'augmentation du rythme et du volume du cœur déjà affaibli par des infiltrations graisseuses.

Chez le chien, les principaux troubles sont : des thromboses de la veine porte, des hypoxies du myocarde et des endocardioses valvulaires.

Les effets de l'obésité sur l'hypertension sont controversés en fonction des études (German 2006a, Diez et Nguyen 2006a). Cependant, l'étude de Montoya et al (2006) montre une corrélation significative entre l'indice de masse corporelle et la tension artérielle moyenne. Ainsi, même si cet effet de l'obésité est faible, on ne peut plus exclure son incidence sur une hypertension secondaire, peu étudiée jusqu'à aujourd'hui.

(4) Troubles respiratoires

L'insuffisance respiratoire est également due à une épaisseur de graisse sur la paroi thoracique nécessitant des efforts respiratoires plus poussés pouvant entraîner, comme chez l'homme, une hypoventilation alvéolaire. On retrouve également une oxygénation nécessaire supérieure à cause de l'excès de tissus dû à la prise de poids. (Lewis et al 1987)

On peut évoquer quelques caractéristiques de l'espèce. Les collapsus trachéaux chez les petits chiens ou les syndromes brachycéphales peuvent être exacerbés par l'obésité. Cependant, dans ces cas, l'obésité n'est qu'un facteur de risque secondaire, loin derrière les prédispositions raciales. (German 2006a, Diez et Nguyen 2006a).

(5) Hyperlipidémie et dyslipidémie

Des perturbations du métabolisme lipidique ont été observés chez le chien obèse ; cholestérol, triglycérides et phospholipides voient leur concentration plasmatique augmenter sans dépasser

les limites de la normale. On a également observé une augmentation des VLDL-cholestérol ; alors que les HDL-cholestérol sont diminués.

Cependant, les conséquences de ces anomalies chez le chien ne sont pas encore établies. (German 2006a, Diez et Nguyen 2006a)

(6) Diabète

Lors d'induction de l'obésité chez les chiens, on voit apparaître progressivement une résistance à l'insuline. Il a été établi, comme chez l'homme que la sécrétion d'insuline, l'insulinémie et l'intolérance au glucose augmentent de manière proportionnelle à l'obésité. Cependant, il n'y a pas de donnée prouvant que l'obésité est un facteur de risque du diabète de type 2. En effet, elle s'accompagne très rarement de signes cliniques malgré l'hyperinsulinémie observée. (German 2006a, Diez et Nguyen 2006a)

(7) Troubles hépatiques

L'obésité peut être à l'origine de lipidose hépatique perturbant les fonctions hépatiques. (Lewis et al 1987, Diez et Nguyen 2006a)

(8) Risques chirurgicaux

Chez le chien, les risques sont surtout liés à l'anesthésie. En effet, chez les obèses, les produits anesthésiques liposolubles se stockent dans la graisse, ainsi il faut utiliser des doses plus fortes et le réveil est plus long.

De plus, les temps opératoires sont souvent plus longs chez les individus en surpoids en raison de la présence de graisse en quantité importante gênant les gestes. Une étude réalisée sur une opération de convenance (ovariectomie) a montré une augmentation significative (30%) du temps d'intervention chez les chiennes obèses. (Lewis et al 1987, Diez et Nguyen 2006a)

(9) Cancers

Contrairement à l'homme, chez qui de nombreux cancers peuvent être liés à l'obésité ; chez le chien, seuls les tumeurs mammaires et le carcinome transitionnel de la vessie pourraient y être liés (Burkholder et Toll 2002). Certaines études ont conclu que le surpoids chez les jeunes prédisposait au développement de tumeurs mammaires à l'âge adulte, mais d'autres auteurs ne rapportent, au contraire, aucune relation entre ces deux paramètres. (Diez et Nguyen 2006a, German 2006a)

(10) Dystocie

La présence de graisse dans la filière pelvienne favorise les parts dystociques. (Diez et Nguyen 2006a, German 2006a, Burkholder et Toll 2002)

b) Conséquences spécifiques au chien

(1) Examen clinique et diagnostic difficiles

L'examen clinique est plus délicat sur un animal obèse. En effet, des gestes comme l'auscultation cardiaque ou la palpation abdominale deviennent très difficiles. Les examens complémentaires tels que les cystocentèses ou les échographies sont également plus compliqués à réaliser ou à interpréter (German 2006a). Les maladies sont ainsi plus difficiles à diagnostiquer et donc à soigner.

(2) Augmentation des dermatoses

Certaines études estiment la fréquence de problèmes de peau 40% plus élevée chez les chiens en surpoids (Lewis et al 1987). Ce critère serait notamment un facteur de risque significatif pour le développement de dermatite à *Malassezia pachydermatis* (Diez et Nguyen 2006a).

La baisse d'immunité peut également être reliée à ces problèmes dermatologiques

(3) Immunité diminuée

Les animaux obèses semblent moins résistants aux infections. Cependant, cette relation n'a pas été démontrée avec certitude. (Lewis et al 1987, Burkholder et Toll 2002, Diez et Nguyen 2006a)

(4) Troubles urinaires

D'une part, le risque de formation de calcul d'oxalate de calcium est plus élevé chez les individus obèses.

D'autre part, certaines incontinences semblent directement liées à l'obésité, surtout chez les chiennes stérilisées. En effet, les fuites urinaires sont parfois apparues après une prise de poids et ont spontanément régressées après la perte de ce surpoids. L'hypothèse d'une action purement mécanique de la graisse rétro-péritonéale sur le système urinaire est évoquée. (German 2006a, Diez et Nguyen 2006a)

Il faut retenir que l'obésité primaire du chien peut être favorisée par certains facteurs prédisposants tels que les facteurs génétiques par exemple. Cependant, c'est la balance énergétique positive issue principalement d'apports excessifs qui en est la cause directe.

Face à la prévalence actuelle de l'obésité et à ses nombreuses conséquences néfastes pour la santé, des thérapeutiques permettant de lutter contre ce fléau ont été développées.

Les traitements de l'obésité

Lorsque l'obésité est secondaire, le traitement doit tout d'abord être étiologique ; on peut ensuite traiter secondairement l'obésité en tant que telle si celle-ci n'a pas régressé.

Nous n'aborderons dans cette partie que les possibilités thérapeutiques à utiliser en cas d'obésité primaire, sans évoquer ces thérapeutiques étiologiques.

La base de la lutte contre le surpoids passe par une action sur les deux protagonistes du déséquilibre de la balance énergétique.

On cherche, d'une part, à augmenter les dépenses énergétiques en augmentant l'activité physique.

D'autre part, on tente de réduire les apports énergétiques. Pour ceci, diverses méthodes peuvent être employées. Une prise en charge de l'alimentation est indispensable pour rééquilibrer les repas en quantité et en qualité. Cependant, ce point ne sera pas développé et nous nous attarderons sur les méthodes chirurgicales et pharmacologiques limitant l'apport énergétique alimentaire.

A. Thérapeutique disponible

1. Chez l'homme

a) Soutien psychologique

Comme nous l'avons déjà évoqué, la prise de poids est généralement plus facile que sa perte ; les thérapies d'amincissement sont donc souvent difficiles et parfois décourageantes. Ainsi, le soutien psychologique est un point non négligeable à associer à la prise en charge générale du malade.

(1) Soutien familial et social

Le soutien de l'entourage est très important lors du traitement, notamment pour suivre un régime particulier. La mise en place d'au moins 3 repas par jour dans de bonnes conditions, en limitant les « tentations » extérieures est nécessaire et facilitée par une bonne ambiance familiale. (Louvet et Barbe 2007)

(2) Soutien cognitivo-comportemental

Cette approche nécessite l'intervention d'un professionnel : médecin formé, psychologue...

Il est fortement conseillé de l'associer à la mise en place d'un régime car elle permet de comprendre le comportement alimentaire posant problème.

L'outil de base peut être un carnet d'autoévaluation où le sujet concerné indique son alimentation, ses activités physiques, ses relations sociales. Cette démarche permet au sujet obèse de prendre conscience de ses conduites alimentaires inappropriées ou des situations particulières les favorisant. Il cherche ensuite des solutions pour les corriger, avec l'aide des médecins ou d'autres sujets dans la même situation lors de thérapie de groupe.

Ce suivi est également intéressant au cours de toute la perte de poids pour choisir des objectifs, prévenir les rechutes, se rééduquer nutritionnellement... (Louvet et Barbe 2007, Ziegler et Quilliot 2005)

Cependant, si cette approche facilite l'adoption d'un meilleur comportement alimentaire de manière symptomatique, elle ne traite pas les troubles sous-jacents plus graves lorsqu'ils existent. Pour cela, un suivi psychiatrique peut parfois s'avérer indispensable.

(3) Soutien psychiatrique

Des troubles psychiques peuvent entraîner une prise de poids considérable, parfois même reliés à de véritables troubles du comportement alimentaire. En effet, l'anxiété, la dépression, le deuil nécessitent parfois une thérapie psychiatrique afin que le sujet puisse débiter une prise en charge de son poids à long terme et de manière efficace. (Louvet et Barbe 2007, Ziegler et Quilliot 2005)

b) Activité physique

L'activité physique fait partie des éléments primordiaux du traitement contre l'obésité, avec l'alimentation et le comportement (Desmoulins 2002). Elle constitue le seul élément modifiable capable d'augmenter les dépenses énergétiques. La perte de poids due à un régime seul est inférieure à la perte de poids associée à de l'exercice physique (Beaumont 2003, Basdevant et Guy-Grand 2004). Cependant, cette différence n'est que de quelques kilos et c'est surtout dans la prévention de la reprise de poids à long terme que l'activité physique présente son intérêt majeur (Basdevant et Guy-Grand 2004).

(1) Intérêts

L'exercice physique a de nombreuses conséquences positives sur l'état physique et psychique des sujets obèses :

- Il permet d'augmenter directement la dépense énergétique
- Il prévient la baisse de métabolisme de base en préservant la masse maigre lors de perte pondérale, et peut même permettre son augmentation
- Il favorise la mobilisation et l'oxydation des lipides
- Il mobilise le tissu adipeux tronculaire (sous-cutané ou viscéral)
- Il a des effets métaboliques favorables : meilleure sensibilité à l'insuline, glycémie mieux contrôlée
- Il améliore le fonctionnement cardio-vasculaire
- Il améliore l'estime de soi et le bien-être des sujets, favorisant ainsi le suivi de la prise en charge globale par le patient. (Ziegler et Quilliot 2005, Louvet et Barbe 2007)

(2) Recommandations

L'augmentation de l'activité physique générale peut se faire de deux manières : en limitant la sédentarité et en pratiquant un exercice physique régulier.

(a) Limiter le comportement sédentaire

La lutte contre la sédentarité est à valoriser chez les individus obèses chez qui le sport est parfois difficile à pratiquer. Ainsi, nous pouvons évoquer quelques conseils visant cet objectif :

- Marcher le plus possible pour aller au travail ou aller faire les courses ; éviter les transports en commun ou descendre un arrêt plus tôt
 - Utiliser les escaliers plutôt que les ascenseurs
 - Favoriser les loisirs actifs comme le jardinage aux loisirs passifs comme regarder la télévision
 - Passer plus de temps à sortir son chien
- (Basdevant et Guy-Grand 2004)

(b) Pratiquer un exercice physique

Celui-ci n'est parfois pas mis en place dès le début de la prise en charge d'un sujet obèse et l'est ensuite de manière progressive, après avoir estimé les limites physiques et les contre-indications à certains sports, en relation avec la gêne articulaire et/ou cardio-respiratoire. Il faut retenir que les activités physiques prescrites doivent être particulièrement individualisées à chaque sujet.

Lorsque cela est possible, il est recommandé, de pratiquer des exercices d'intensité modérée, d'une durée d'au moins 45 minutes, deux ou trois fois par semaine. Le vélo ou la marche rapide sont généralement adaptés.

L'exercice physique en tant que tel permet une dépense d'énergie plus importante mais est aussi plus contraignante, il est donc intéressant de l'associer à la diminution de la sédentarité. (Ziegler et Quilliot 2005, Louvet et Barbe 2007)

c) Traitement médical

Lorsque l'obésité persiste malgré la mise en place de mesures alimentaires et hygiéniques adaptées pendant au moins 3 mois, un traitement pharmacologique peut être associé à la prise en charge initiale.

(1) Médicaments homologués

Leurs objectifs sont une perte de poids conservant la masse maigre au maximum puis un maintien du poids après cette perte.

Les médicaments spécifiques au traitement de l'obésité doivent correspondre à certains critères :

- Démonstration d'un effet sur le poids, la masse grasse et les comorbidités poids-dépendantes
- Effets secondaires supportables ou transitoires
- Absence d'effet additif
- Effets persistants lors d'une administration supérieure à 1 an
- Mécanisme d'action connu (Basdevant et Guy-Grand 2004)

Aujourd'hui, seules trois classes de médicaments sont indiquées officiellement en France dans le traitement de l'obésité. Ils sont prescrits par des médecins à des patients obèses ou en surpoids ($IMC > 27 \text{kg/m}^2$) et présentant des facteurs de risques associés (dyslipidémie, diabète de type 2, hypertension...). (Goubely 2003)

Une fois le traitement établi, la réponse doit être suivie attentivement, et si les sujets ne répondent pas au traitement au cours des premiers mois, celui-ci doit être arrêté. Au contraire, si celui-ci est efficace, il est conseillé de le prescrire pendant au moins six mois et plus si possible. (Ziegler et Quilliot 2005)

(a) Sibutramine

(i) Présentation

Connu sous le nom déposé de SIBUTRAL®, elle possède une action noradrénergique et sérotoninergique au niveau central. Ainsi, elle agit en tant qu'inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Administrée par voie orale, elle est métabolisée dans le foie pour donner deux métabolites actifs : une amine secondaire et une amine primaire dont la demi-vie est d'environ 15 heures. Une prise quotidienne est donc suffisante.

Ce médicament tout d'abord utilisé en tant qu'antidépresseur, a provoqué une perte de poids chez les patients traités. Son orientation thérapeutique a donc évolué, et il fait aujourd'hui partie des médicaments permettant de lutter contre l'obésité. (OMS 2003, Ziegler et Quilliot 2005, Goubely 2003)

(ii) Action

Son action contre la prise de poids s'explique par deux phénomènes :

-Diminution des sensations de faim permettant au patient de suivre plus facilement son régime restrictif. L'augmentation associée des concentrations de noradrénaline et de sérotonine dans les fentes synaptiques au niveau central serait à l'origine de cette réduction de prise alimentaire. En effet, des tests réalisés avec des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline (nisoxétine) ou de la sérotonine (fluoxétine) utilisés séparément ne montre pas de diminution de la prise alimentaire. A l'inverse, si on utilise ces deux molécules simultanément, celle-ci est observée, comme avec la sibutramine. On peut conclure à un effet synergique de son action sur les systèmes à sérotonine et à noradrénaline.

-Augmentation de la thermogénèse : Celle-ci est assez faible chez l'homme mais permet cependant de limiter la baisse de dépense énergétique, due à la diminution du métabolisme de base au cours de la perte de poids. Elle facilite le maintien de cette dernière à long terme. Cette action peut venir d'une action centrale et périphérique de la sérotonine et de la noradrénaline via le système sympathique. (OMS 2003, Ziegler et Quilliot 2005, Goubely 2003)

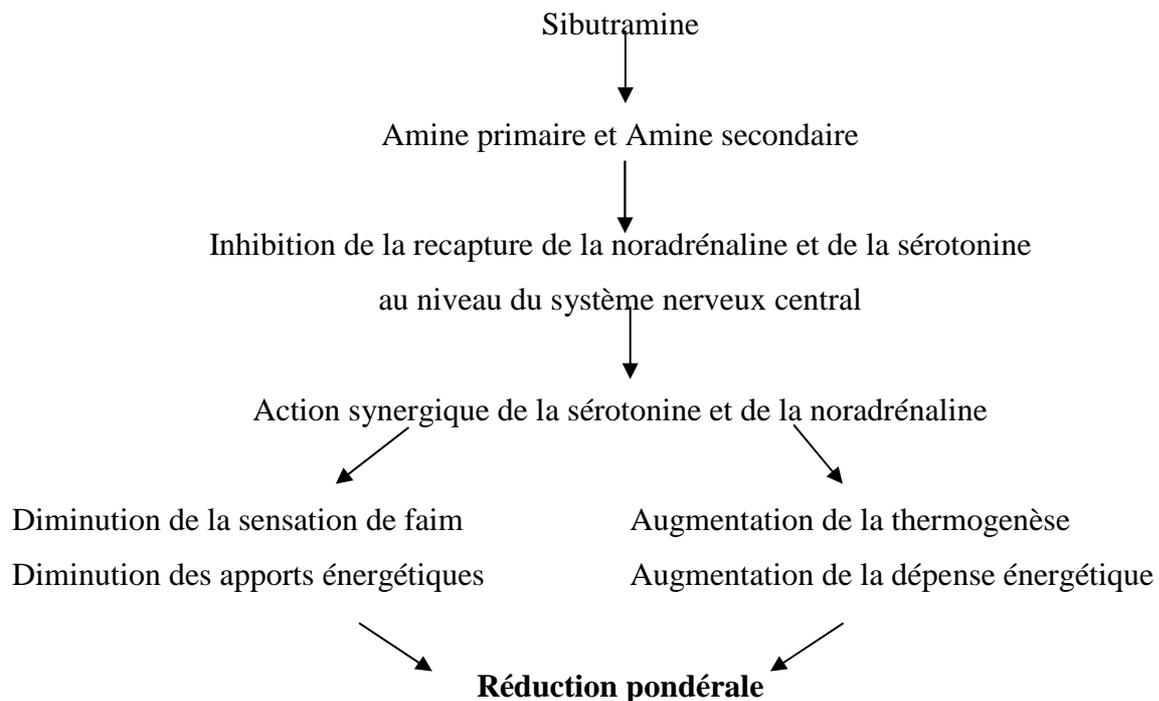


Figure 11 : Mécanisme d'action de la sibutramine (d'après Goubely 2003)

(iii) Intérêts et résultats

La sibutramine modifie certaines valeurs métaboliques néfastes dues à l'obésité : réduction des triglycérides, du cholestérol total, des LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol. Une diminution du rapport taille-hanche montre une perte de graisse abdominale, ce qui constitue un facteur bénéfique supplémentaire. (Robin et Dewailly 2005, Nguyen-Howles et al 1999, Ziegler et Quilliot 2005)

Associé à une prise en charge alimentaire, ce médicament permet une perte de poids significativement plus importante qu'un placebo (Nguyen-Howles et al 1999). La différence moyenne se situe entre 3 et 9.2kg. (Goubely 2003)

(iv) Effets secondaires

Divers effets secondaires ont été rapportés, peu graves pour la plupart (constipation, nausée, sécheresse buccale, fatigue, sensations vertigineuses). Cependant, certains effets cardiovasculaires plus dangereux ont également été observés : les tensions artérielles augmentent en moyenne de 2 mm Hg même chez les individus normotendus initialement et la fréquence cardiaque augmente de 3 à 6 battements par minute. Ces effets, certainement dues à l'inhibition de capture de la noradrénaline, sont à surveiller attentivement notamment dans les

deux premiers mois de traitement. La Sibutramine est donc contre-indiquée chez les patients à haut risque vasculaire.

La perte de poids permise par la prise en charge globale permet cependant de faire revenir ces valeurs à la normale au bout de quelques mois. (OMS 2003, Ziegler et Quilliot 2005, Goubely 2003)

(b) Orlistat

(i) Présentation

Connu sous le nom déposé XENICAL®, l'orlistat est un inhibiteur des lipases gastriques et pancréatiques. Il agit donc en inhibant partiellement l'hydrolyse des triglycérides qui constituent 95% des lipides consommés chaque jour, en moyenne. Or, pour être absorbées, ces molécules doivent être lysées en acide gras et monoacylglycérol ; une absence d'hydrolyse entraîne une absence d'absorption. (Desmoulin 2002, Nguyen-Howles et al 1999)

(ii) Action

L'orlistat agit, d'une part, sur le métabolisme des triglycérides. Les lipases le reconnaissent comme un substrat normal et s'y fixe. Cette liaison covalente est stable et lentement dégradée ; les substrats ne sont donc pas renouvelés. Ainsi, environ 30% des triglycérides alimentaires sont excrétés sans avoir été digérés.

D'autre part, l'orlistat agit indirectement pour réduire l'absorption de cholestérol. En effet, les acides gras libres et les monoglycérides étant présents en moins grande quantité (moins d'hydrolyse des triglycérides), le cholestérol est moins soluble et donc moins facilement absorbé. De plus, la phase huileuse plus importante restant dans l'intestin pourrait séquestrer le cholestérol.

Celui-ci permet donc de diminuer les apports énergétiques de la ration.

Enfin, il est très peu absorbé au niveau intestinal et a donc peu d'effets systémiques. (Desmoulin 2002, Nguyen-Howles et al 1999, Golay et al 2002)

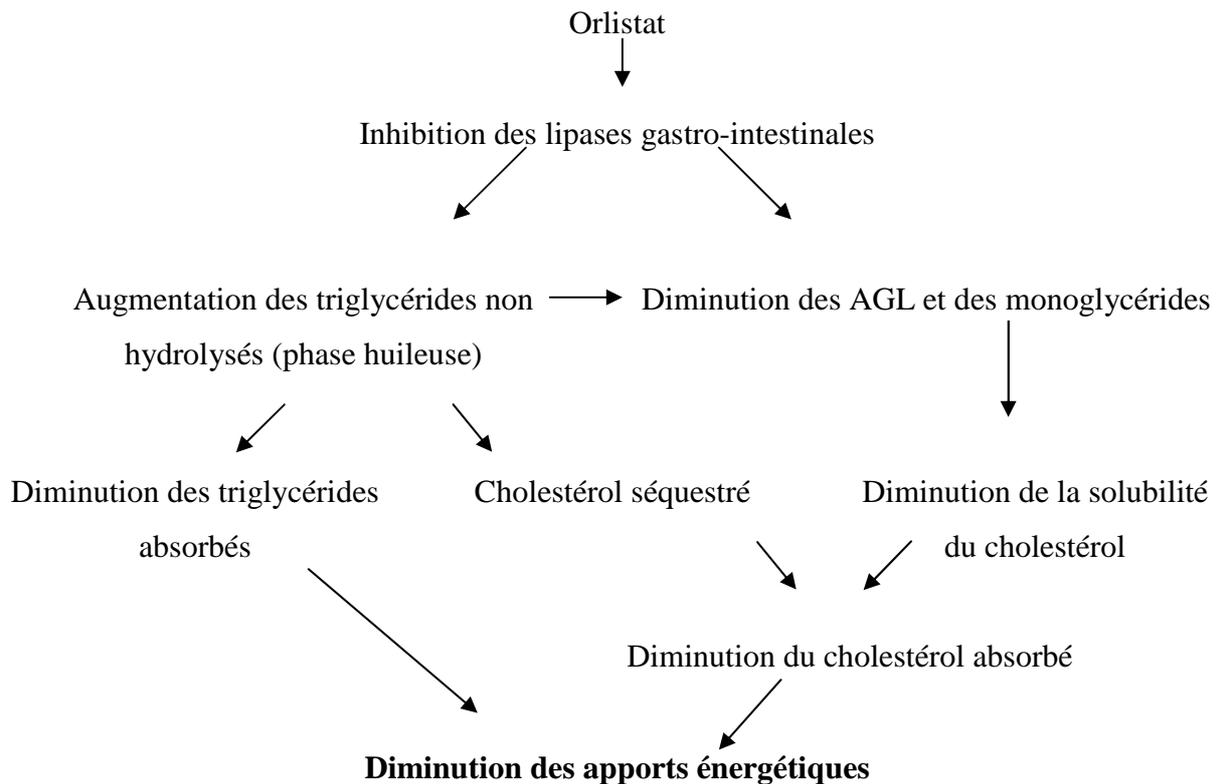


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'orlistat

(iii) Intérêts et résultats

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de ce traitement associé à un régime hypocalorique et hypolipidique par rapport à l'utilisation d'un placebo. Elles montrent souvent une perte de poids d'environ 10 % à un an d'utilisation (significativement plus que les patients sous placebo). De plus, même si une reprise de poids est observée en cas de changement de régime alimentaire au cours de la deuxième année de traitement, elle est significativement moins importante que dans le groupe placebo.

De plus, ce traitement a des effets très favorables sur de nombreux facteurs associés à l'obésité. La glycémie à jeun, la pression artérielle diastolique, le cholestérol total, les triglycérides, les LDL-cholestérol diminuent tous de manière significative lorsque les patients sont traités avec du Xénical®. L'amélioration des 3 derniers paramètres est peut-être due plus au mécanisme d'action de l'orlistat qu'à la perte de poids en elle-même. (Golay et al 2002, Nguyen-Howles et al 1999)

(iv) Effets secondaires

Les troubles intestinaux sont prédominants et dépendent en grande partie de la dose du traitement et du régime lipidique du patient. Il s'agit de diarrhée, de selles grasses, de douleurs abdominales, dues majoritairement à la stéatorrhée. Ces effets sont peu sévères, souvent transitoires et peuvent permettre une éducation nutritionnelle du patient qui doit alors réduire son ingestion de lipides.

Quelques désordres métaboliques avec une malabsorption des vitamines liposolubles et des caroténoïdes ont également été rapportés. Généralement, leurs taux diminuent mais restent dans les normes et des apports suffisants en fruits, légumes et huile végétale évitent cette possible carence. (Ziegler et Quilliot 2005, Nguyen-Howles et al 1999)

(c) Rimonabant

(i) Présentation

Le rimonabant connu sous le nom déposé de ACOMPLIA® est commercialisé en France depuis peu de temps. Il représente une troisième classe thérapeutique en agissant au niveau des systèmes aux endocannabinoïdes. En effet, il se comporte comme un inhibiteur des récepteurs aux endocannabinoïdes CB1. Comme nous l'avons décrit dans la première partie de notre étude, ce système intervient dans la régulation de la faim et notamment dans le prolongement de celle-ci. Les animaux « CB1 knock-out », ne possédant pas de récepteurs CB1, ont un appétit, un poids et une masse grasse plus faibles. De plus, ces animaux nourris de manière identique à des sujets normaux résistent à l'obésité malgré un apport calorique similaire. CB1 n'agirait donc pas seulement sur la régulation de la faim. En effet, sa localisation possible aux niveaux des adipocytes et des hépatocytes peut participer à l'explication et l'hypothèse selon laquelle la lipogenèse est stimulée par l'activation des récepteurs CB1 est retenue. (Thissen 2005)

(ii) Action

Le rimonabant agit en bloquant les récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes au niveau central et périphérique.

On observe deux modes d'action principaux :

-Il diminue la consommation alimentaire (préférentiellement les aliments très palatables) dans un premier temps. Cet effet anorexigène diminue par la suite mais la perte de poids se poursuit grâce au deuxième point :

-Il augmente la thermogénèse et donc la dépense énergétique du patient.

Enfin, il a une action périphérique sur les adipocytes et les hépatocytes : l'antagonisme des récepteurs CB1 augmente la sécrétion d'adiponectine et diminue les sécrétions de TNF α et d'interleukine 6 des adipocytes. Il diminue la lipogenèse dans le tissu adipeux et le foie. (Louvet et Barbe 2007, Thissen 2005, Liu et al 2005)

(iii) Intérêts et résultats

L'ajout de cette molécule à une prise en charge globale de l'obésité permet une perte de poids d'environ 10% à un an. Dans l'étude RIO-EUROPE où le traitement est associé à un régime nutritionnel, la perte de poids est de 8.6 kg contre 3.6kg dans le groupe recevant le placebo, en un an. Dans ce même cas, le paramètre abdominal diminue de 8.6 cm sous traitement contre 1.6 cm sous placebo. On observe donc ici l'intérêt de l'utilisation du rimonabant dans les cas d'obésité abdominale.

Il a également une indication dans le traitement des pathologies liées à l'obésité. Une amélioration de la sensibilité à l'insuline est notée et due en partie à l'action directe de la molécule, comme nous l'avons évoqué précédemment. Il en est de même pour le profil lipidique du patient qui est rapidement amélioré : on observe une baisse de la triglycéridémie, des LDL-cholestérol et des acides gras libres, ainsi qu'une augmentation des HDL-cholestérol. Enfin, son action sur TNF α et l'interleukine 6 diminue les risques cardiovasculaires de l'obésité. (Thissen 2005)

L'intérêt de ce médicament par rapport aux autres réside donc dans le fait qu'en plus de son effet sur la perte de poids comparable aux autres molécules, il a des effets bénéfiques métaboliques directs supérieurs.

(iv) Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents sont : nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, vertiges et anxiété. Ils sont généralement transitoires. (Thissen 2005, Ziegler et Quilliot 2005)

(2) Arsenal thérapeutique utilisé contre l'obésité (Goubely 2003, Beumont 2003)

Avant la mise sur le marché des molécules développées précédemment, de nombreuses familles thérapeutiques ont été utilisées dans le traitement de l'obésité. Elles donnaient effectivement lieu à des pertes de poids mais leurs effets secondaires étaient généralement graves. On ne peut pas les considérer comme de véritables médicaments de l'obésité et certains d'entre eux ont même été retirés du marché.

(a) Hormones thyroïdiennes

Ces hormones entraînent une perte de poids en créant un état d'hyperthyroïdie : les dépenses énergétiques augmentent et la masse maigre diminue (donc le poids aussi). Cependant, elles possèdent également un effet toxique à l'origine de nombreux effets secondaires : insomnie, agitation, déminéralisation osseuse, troubles cardiovasculaires parfois graves (infarctus du myocarde), augmentation des risques de thrombo-embolie.

On comprend donc que ces hormones ne doivent pas être prescrites dans le traitement de l'obésité, sauf bien sûr si celle-ci est liée à une hypothyroïdie.

(b) Diurétiques

L'utilisation de diurétiques s'est justifiée par une perte de poids non négligeable au moment de la mise en place du traitement, due à une perte d'eau temporaire. Cependant, celle-ci n'est que momentanée et aucune perte graisseuse n'est permise par ce traitement. En outre, les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hypokaliémie, une asthénie, des crampes et compliquer une insulino-résistance initiale.

Ces molécules ne doivent donc pas non plus être prescrites en cas d'obésité si aucune indication réelle n'y est associée (hypertension artérielle, œdème).

(c) Les laxatifs

Les laxatifs sont souvent utilisés pour limiter l'absorption des nutriments au niveau intestinal. Cependant, en cas d'usages répétés, des effets secondaires, parfois graves, apparaissent (hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque).

Ils ne sont pas indiqués dans le traitement de l'obésité.

(d) Substances thermogéniques

La phénylpropanolamine ou éphédrine fait partie de cette classe à l'origine d'effets comparable à une activité physique d'intensité modérée. Elle augmente ainsi les dépenses d'énergie mais possède à long terme des effets secondaires importants (hypertension artérielle, tachycardie, nervosité).

Aujourd'hui, la délivrance de médicaments contenant cette molécule est interdite en France.

(e) Anorexigènes

(i) Dérivés de la phényléthylamine

Ces molécules, dérivées de la phényléthylamine, agissent sur le comportement alimentaire au niveau central. Elles peuvent être classées en fonction de leur mode d'action :

- les dérivés d'amphétamines agissent sur les voies catécholaminergiques (ex : amfépramone)
- les dérivés fenfluraminiques agissent sur les voies sérotoninergiques (ex : dexfenfluramine – ISOMERIDE®)

Ces molécules peuvent entraîner de graves effets secondaires : troubles psychotiques, troubles cardio-vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire), pharmacodépendance.

Tous ces anorexigènes ont été retirés du marché au plus tard en 1999.

(ii) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

La fluoxétine (PROZAC®) inhibe la recapture de la sérotonine, en n'ayant presque aucun effet sur celle de la noradrénaline et de la dopamine. Elle induit une perte de poids mais seulement au début du traitement et celle-ci serait en partie due à des nausées et des vomissements.

Elle est officiellement indiquée dans les cas de dépression mais il n'est cependant pas exclu qu'elle soit parfois utilisée, de manière abusive dans le traitement de l'obésité.

Jusqu'au développement récent de médicaments homologués, les traitements médicaux donnaient des résultats limités, associés à de nombreux effets secondaires (Mouiel 2001). Dans un autre registre, des méthodes chirurgicales ont été développées pour lutter contre les cas d'obésité les plus graves.

d) Méthodes chirurgicales

Le traitement chirurgical permet une perte de poids importante à long terme et a des effets bénéfiques sur les comorbidités de l'obésité et la qualité de la vie future. Cependant, ses risques non négligeables font de lui un traitement encore exceptionnel utilisé dans des conditions très particulières

(1) Indications, contre-indications et risques

(a) Indications

La chirurgie de l'obésité est une décision thérapeutique qui ne doit être proposée que dans certaines conditions précises. Seules les personnes atteintes d'obésité très grave (IMC supérieur à 40kg/m²) ou grave (IMC supérieur à 35kg/m²) associée à des comorbidités

engageant le pronostic vital, sont concernées. De plus, un suivi médical spécialisé incluant diverses mesures thérapeutiques (diététiques, pharmacologiques) doit tout d'abord être mis en place et suivi par un médecin traitant pendant au moins 1 an.

C'est seulement en cas d'échec de celui-ci que le médecin doit évaluer avec le patient le rapport bénéfices/risques de la chirurgie et faire en sorte que les patients sélectionnés soient bien informés et très motivés. (OMS 2003, Basdevant et Guy-Grand 2004)

(b) Contre-indications

Certaines contre-indications rendent la traitement chirurgical inenvisageable : alcoolisme, troubles psychiatriques ou du comportement alimentaire, obésité endocrinienne, cancers et pathologies inflammatoires du tube digestif, insuffisance rénale sévère ; ou le déconseillent fortement : les troubles moteurs de l'œsophage, reflux gastro-oesophagien, coefficient de mastication insuffisant. (Beaumont 2003, Basdevant et Guy-Grand 2004)

(c) Risques

On observe trois types de risques.

Il existe d'une part, les risques immédiats liés à l'anesthésie et la chirurgie en elle-même (hémorragie, infection, perforation...)

D'autre part, des complications à moyen ou long terme sont notées en fonction de la technique chirurgicale. Il s'agit, premièrement, de conséquences physiques ou mécaniques : érosion gastrique, dilatation de la poche, sténose ou ulcère anastomotique...

Deuxièmement, on relève des conséquences fonctionnelles et nutritionnelles qui sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Effets secondaires des chirurgies de l'obésité en fonction du type d'intervention (d'après Basdevant et Guy-Grand 2004)

	Gastroplasties	Mixtes
Intolérance alimentaire	+++	+
Vomissements	+++	+
Oesophagite	++	+
Diarrhée	-	+++
Dumping Syndrome *	-	+++
Constipation	-	+
Carences (fer, folates, vit B12, B6, protides)	+	++

*Dumping syndrom (syndrome de chasse) : Il s'agit d'une évacuation trop rapide du contenu gastrique vers le jéjunum, notamment due à une fonction pylorique supprimée. Lorsque les aliments ingérés sont hyperosmolaires (glucides en grande quantité), ceci entraîne un appel d'eau dans le jéjunum, pouvant entraîner une hypovolémie et des complications précoces : sensation de malaise, sueur, nausées, palpitations.

(Goubely 2003, Basdevant et Guy-Grand 2004, Mouiel 2001)

(2) Différentes interventions

(a) Techniques de restriction

Ces interventions réduisent le volume gastrique fonctionnel et limitent ainsi les apports alimentaires. En plus de la restriction physique d'ingestion, la sensation de satiété est plus précoce. (Beaumont 2003)

(i) Gastroplastie verticale calibrée

Introduite par Mason, cette technique consiste à créer une poche gastrique de 20 mL, le long de la petite courbure gastrique à l'aide d'un étranglement par agrafage ou trans-section (technique de Mac Lean) de l'estomac. Puis, celle-ci se vide dans le reste de l'estomac par un chenal d'évacuation calibrée à 10 mm de diamètre par une bandelette prothétique inextensible (ruban, anneau) (Ziegler et Quilliot 2005, Msika 2006, Basdevant et Guy-Grand 2004). La poche qui se remplit très rapidement et se vide lentement, limite considérablement l'alimentation du malade. (Mouiel 2001). Cette gastroplastie n'est pas modulable contrairement à la suivante.

Cette chirurgie permet une baisse de l'IMC de 14.2 en moyenne. La perte de poids associée est de 39.8kg, soit une perte d'excès de poids d'environ 68.2% sur un suivi de 5 ans. (Buchwald et al 2004). Mouiel (2001) confirme ces données en disant que la perte d'excès de poids baisse de 60.4% et est contrôlée de 1 à 10 ans après la chirurgie.

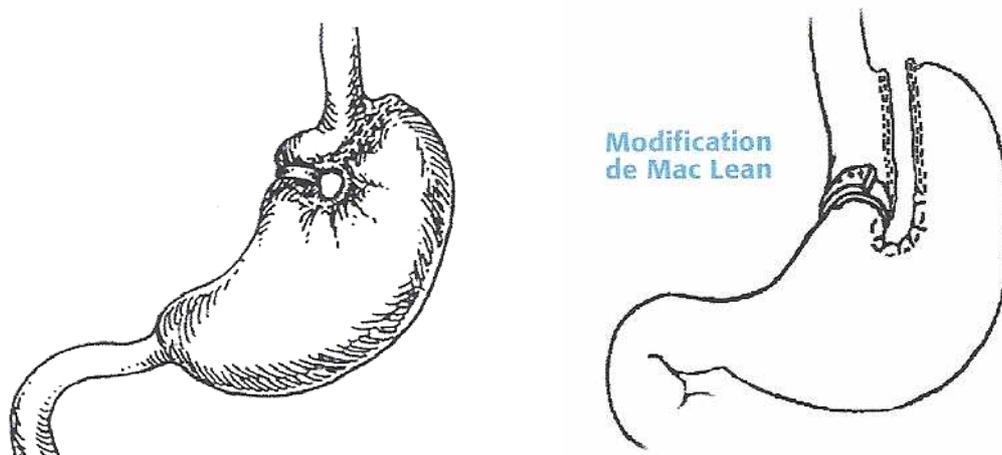


Figure 13 : Gastroplastie verticale calibrée (d'après Msika 2006)

(ii) Gastroplastie horizontale par anneau ajustable ou gastric banding

Un anneau ajustable est placé autour de la partie supérieure de l'estomac créant ainsi une petite poche. Un boîtier inclus dans le plan sous-cutané abdominal, relié à l'anneau par un cathéter, permet en post-opératoire, d'ajuster le diamètre interne de l'anneau par simple ponction, modifiant ainsi le serrage de la poche et donc la vitesse d'évacuation de son contenu.

Les critères peu invasif, ajustable et réversible de ce montage en font une des interventions les plus réalisées en France dans ce domaine. (Basdevant et Guy-Grand 2004)

La perte moyenne d'excès de poids permise par cette méthode est de 60.4% de 1 à 8 ans après la chirurgie. (Mouiel 2001). Nous retrouvons cette ordre de grandeur dans le document de Miska(2006) estimant que la perte moyenne d'excès de poids se situe entre 41 et 71% ; ce qui correspond à une chute moyenne d'IMC de 10.4 kg/m², soit une perte de 22 à 54kg.

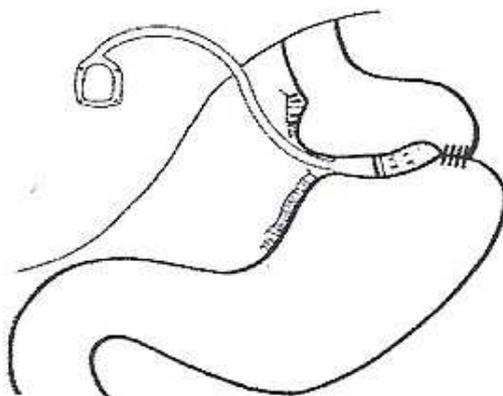


Figure 14 : Gastroplastie à anneau modulable (d'après Msika 2006 et Mouiel 2001)

(b) Interventions de malabsorption

Il s'agit des courts-circuits intestinaux jéjuno-iléaux qui sont aujourd'hui presque totalement abandonnés du fait des complications métaboliques et de la pullulation microbienne observées à long terme. (Msika 2006)

(c) Interventions mixtes

Celles-ci associent la réduction gastrique à un certain degré de malabsorption par court-circuit intestinal.

(i) Court-circuit gastrique ou by-pass gastrique

Une poche gastrique complètement séparée du reste de l'estomac est créée par agrafage ou section complète de l'estomac, le long de la petite courbure. Elle est associée à un court-circuit intestinal par anse intestinale montée en Y. En effet, l'anse en Y est reliée à la poche gastrique d'une part et au grêle proximal d'autre part ; le défaut d'absorption est modulé en fonction de la longueur de l'anse dite alimentaire.

Cette intervention est complexe, de part la difficulté de l'anastomose gastro-jéjunale notamment, mais son efficacité étant très intéressante, elle reste la méthode la plus utilisée aux Etats-Unis actuellement. (Mouiel 2001, Basdevant et Guy-Grand 2004, Goubely 2003, Beaumont 2003, Ziegler et Quilliot 2005, Msika 2006).

Le by-pass permet une chute de l'IMC supérieure aux techniques de restriction seule, de 16.7. La perte moyenne de poids est de 43.5kg en valeur absolue et la perte moyenne d'excès de poids est de 61.6%.(Buchwald et al 2004)

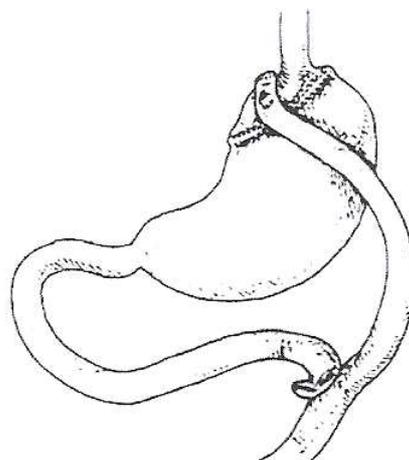


Figure 15 : Court-circuit gastrique (d'après Msika 2006)

(ii) Dérivation bilio-pancréatique

Initiée en 1979 par Scopinaro, cette technique consiste tout d'abord à réséquer la partie distale de l'estomac et fermer le duodénum. Puis on rétablit la continuité gastro-intestinale par une anse en Y anastomosée au moignon gastrique. Parfois, la réduction de volume gastrique est remplacée par une gastrectomie en gouttière (Duodenal switch). La principale différence avec la précédente méthode est la gastrectomie partielle.

Ces techniques difficiles à réaliser et possédant des complications nutritionnelles et métaboliques importantes semblent réservées aux cas de super-obésité (IMC supérieur à 60kg/m²) chez qui les autres méthodes sont peu efficaces. (Mouiel 2001, Basdevant et Guy-Grand 2004, Goubely 2003, Beaumont 2003, Ziegler et Quilliot 2005, Msika 2006)

L'étude de Buchwald et al (2004) révèle une baisse moyenne d'IMC de 18 et une perte de poids en valeur absolue de 46.4kg.

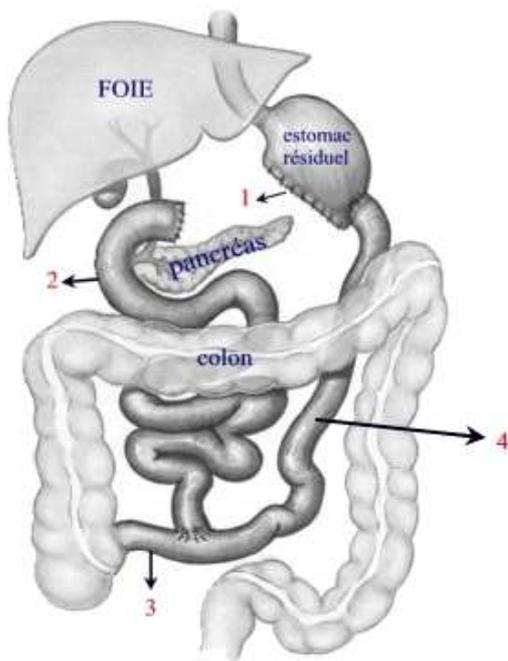


Figure 16 : Intervention de Scopinaro
(d'après Lachowsky 2008)

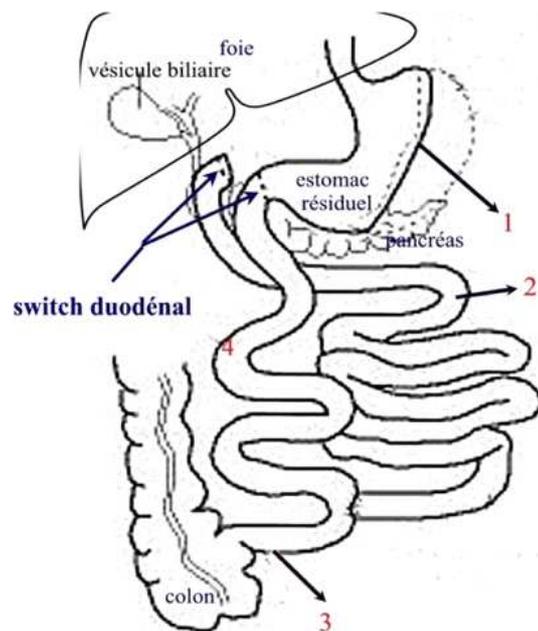


Figure 17 : Duodenal Switch
(d'après Lachowsky 2008)

1 : Résection des deux-tiers de l'estomac

2 : Portion d'intestin ne véhiculant que les sécrétions venant du foie et du pancréas

3 : Intestin grêle distal (entre 75 et 100cm de longueur) où les aliments rencontrent les sécrétions digestives et où s'effectue l'essentiel de la digestion et de l'absorption des aliments

4 : Portion d'intestin ne véhiculant que les aliments

(Lachowsky 2008)

Ces dernières permettent une perte de poids importante, expliquée par plusieurs phénomènes : le volume gastrique disponible est réduit, l'absorption des nutriments est diminuée et la ghrélinémie semble diminuée dans certains cas. En effet, chez les sujets ayant subi une gastrectomie partielle, on remarque une baisse de la ghrélinémie plus ou moins importante selon les études. Elle serait due à la résection gastrique et dépendrait de la technique chirurgicale. La baisse de ce facteur orexigène pourrait donc participer à la diminution de la sensation de faim et à la perte de poids importante et durable. (Tounian et Laferrere 2005)

En résumé, ces interventions plus délicates à réaliser donnent de meilleurs résultats en moyenne mais doivent être suivies de près en raison de leur risque important de carences nutritionnelles.

(d) Autres techniques

(i) Ballon intra-gastrique

Celui-ci peut-être posé par voie endoscopique et doit être retiré au bout de six mois. Il est aujourd'hui utilisé pour débiter la perte de poids chez des individus super-obèses, afin de pouvoir réaliser une chirurgie dans de meilleures conditions. Cependant, aucune étude n'a encore évalué l'efficacité réelle de cette technique. (Msika 2006)

(ii) Pacemaker gastrique

Son utilisation est relativement récente et nécessite également une évaluation concrète de ses effets. Le pacemaker est posé sous laparoscopie et son boîtier est implanté en sous-cutané en région abdominale. Il agit en stimulant les nerfs vagues de l'estomac et induit ainsi une «pseudo-réplétion». (Msika 2006)

2. Chez le chien

Chez le chien, les méthodes thérapeutiques sont beaucoup plus restreintes que chez l'homme. Les méthodes chirurgicales ne sont, par exemple, pas encore envisagées.

Les chances d'observer une perte de poids et son maintien varie en fonction de l'application de trois composantes du traitement chez le chien : soutien psychologique, activité physique et régime diététique.

a) Soutien psychologique

Le soutien psychologique est ici encore important pour obtenir une bonne observance du traitement. Cependant, dans ce cas, elle ne concerne pas le patient mais son propriétaire. En effet, il est actuellement difficile de faire comprendre aux propriétaires que leur chien est en surpoids, et il l'est encore plus de leur faire respecter des contraintes sur son alimentation. Seulement 50% acceptent d'essayer une prise en charge du poids de leur chien quand cela est nécessaire. Et lorsqu'ils l'acceptent, deux propriétaires sur trois avouent ne pas avoir complètement réussi.

Les difficultés rencontrées par un propriétaire pour limiter l'alimentation de son chien viennent de plusieurs phénomènes :

- Il est peu motivé, ne prend pas le temps de peser la quantité de croquettes qu'il donne
- Il est vite découragé par la perte de poids lente et peu visible de son animal
- Il culpabilise face à son chien qui, en plus de ne pas maigrir rapidement, donne l'impression d'avoir toujours faim et d'être triste. (Vandaele 2007)

La prise en charge de ces difficultés sera développée ultérieurement.

b) Activité physique

L'exercice physique a les mêmes intérêts métaboliques que chez l'homme. L'avantage particulier est qu'il a une action positive sur le moral du patient et sur le métabolisme de son propriétaire qui fait le plus souvent l'activité physique en même temps.

Comme chez l'homme, il est conseillé d'augmenter progressivement le niveau d'activité au fur et à mesure de la perte de poids. Des cas de graves obésités, de complications cardiaques ou pulmonaires impliquent la mise en place d'exercices de très faible intensité au début. La natation peut être une indication adaptée à ces cas en permettant une activité favorable à la perte de poids, sans avoir à faire supporter aux articulations le poids du corps. (Richard 1997)

Chez le chien recevant un régime restreint en calories, au moins deux promenades quotidiennes de vingt minutes à une allure soutenue sont recommandées. (Burkholder et Toll 2002, Lewis et al 1987)

c) Traitement médical

Chez le chien comme chez l'homme, de nombreux médicaments ont été ou sont utilisés dans le traitement de l'obésité. Actuellement, seulement deux sont indiqués contre l'obésité en France. Un mode d'action similaire n'a pas été développé chez l'homme.

Ils agissent, comme l'orlistat, au niveau périphérique, sans diffuser dans le système nerveux central. En effet, ces nouveaux médicaments agissent dans l'intestin, mais en inhibant les MTP ou *microsomal triglycéride transfer protein* et non les lipases.

(1) Inhibiteur des MTP

Ces médicaments sont à prescrire dans le cadre d'une prise en charge globale du surpoids et de l'obésité chez le chien. Ils doivent être associés à des modifications de l'alimentation et à une augmentation de l'activité physique si cela est possible.

(a) Mode d'action

Ces molécules agissent au niveau du réticulum endoplasmique des entérocytes en bloquant une protéine permettant l'absorption des graisses venant de l'alimentation. En effet, l'inhibition de la protéine microsomale de transfert des triglycérides permet le passage des lipides dans l'entérocyte mais bloque ensuite leur transformation en chylomicrons et leur passage vers la lymphe. On observe donc une augmentation des gouttelettes lipidiques dans les entérocytes, où elles sont « séquestrées ».

La perte de poids qui résulte de ce traitement s'explique par deux phénomènes :

- les lipides alimentaires sont absorbés en moins grande quantité, ce qui contribue à la baisse des apports énergétiques
- un effet satiétogène des molécules facilite la diminution de la prise alimentaire. Cet effet serait dû à une sécrétion accrue des peptides PYY et GLP-1 par les entérocytes, où s'accumulent les lipides.

(b) Contre-indications

Ces molécules ne doivent pas être utilisées dans certains cas :

« -Chez le chien souffrant d'insuffisance hépatique

-Chez la chienne gestante ou allaitante

-Chez le chien en croissance (à partir de 18 mois pour le mitratapide)

-Chez le chien souffrant d'obésité secondaire à une hypothyroïdie ou un hypercorticisme par exemple

-En cas d'hypersensibilité au principe actif ou à ces excipients. » (European Medicines Agency (EMA) 2006b, EMA 2007b)

(c) Mitratapide

(i) Présentation

Le mitratapide a été le premier médicament officiellement indiqué contre le surpoids et l'obésité du chien en France. L'autorisation de mise sur le marché dans l'union européenne date de novembre 2006.

Il est présenté sous le nom déposé YARVITAN® en solution orale. (EMEA 2006a, EMEA 2006b)

(ii) Mode d'administration et posologie

Contrairement aux traitements humains qui sont prescrits souvent à long terme, l'administration du mitratapide se fait à court terme. En effet, une seule cure de mitratapide portant sur 8 semaines est conseillée, elle doit simplement permettre d'induire une perte de poids qui sera ensuite prolongée grâce à la prise en charge alimentaire. Cependant, en cas de rechute ou de mauvais résultats, une seconde cure distante de la première d'au moins un mois, peut être envisagée.

Le schéma thérapeutique est le suivant : le mitratapide est administré une fois par jour au moment d'un repas, per os, à la dose de 0.63mg/kg, durant 2 périodes de 21 jours. Entre, ces deux périodes, le traitement est arrêté. Le chien doit être pesé au début de chaque cycle de traitement de manière à recevoir la posologie adaptée.

L'alimentation doit être modifiée au plus tard à la fin de la première période de traitement pour induire une perte de poids et le régime doit être évalué de manière à fournir à l'animal ses besoins énergétiques d'entretien en fonction de son poids optimal. Il doit être poursuivi après l'arrêt du traitement. En effet, les essais cliniques ont montré une reprise rapide de poids si ce n'est pas le cas.

Enfin, aucune interaction avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été mise en évidence. (EMEA 2006b, Vandaele 2007)

(iii) Résultats

Les effets du mitratapide ont été testés sur des chiens, dont le poids corporel était 20% supérieur au poids recommandé, en laboratoire et lors de deux principaux essais en Europe et aux Etats-Unis. Les résultats ont été comparés à des chiens traités de la même manière mais avec un placebo (25% des chiens).

Les chiens traités avec le mitratapide perdent en moyenne 6-7% de leur poids initial. En effet, plus de la moitié des chiens perdent au moins 5% de leur poids et 40% perdent environ 8% de

leur poids. Or, nous cherchons justement à obtenir une perte moyenne de 1% du poids par semaine, ce qui correspond. De plus, les résultats suivants montrent que l'association de ce traitement à un régime augmente significativement la perte de poids par rapport à un régime seul.

Tableau 9 : Effet du mitratapide sur la perte de poids chez le chien (d'après EMEA 2006b)

Catégorie de perte de poids	% de chiens traités					
	Essai terrain dans l'Union Européenne		Essai terrain aux Etats-Unis		Données compilées	
	Placebo	Mitratapide	Placebo	Mitratapide	Placebo	Mitratapide
≥10%	6.8	25.2	9.5	22.5	8.1	23.8
≥7.5%	11.4	41.7	11.9	47.3	11.6	44.5
≥5%	22.7	63.8	31.0	65.1	26.7	64.4

De plus, une diminution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie est observée sous traitement au mitratapide. Cette diminution est dose-dépendante.

(EMEA 2006b)

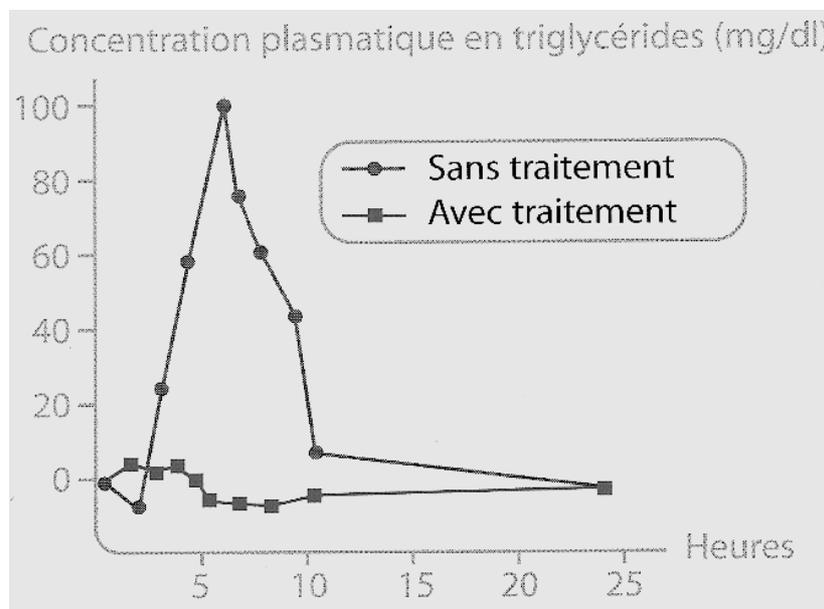


Figure 18 : Absorption des triglycérides après un repas riche en triglycérides, avec ou sans traitement au mitratapide (d'après Vandaele 2007)

(iv) Effets secondaires

Ces effets indésirables sont, en règle générale, bénins et transitoires mais doivent être surveillés. En cas de persistance, le traitement doit alors être arrêté, au moins transitoirement. Nous pouvons rapporter les différents effets secondaires notés par l'agence européenne du médicament dans un tableau.

Tableau 10 : Effets secondaires observés chez 360 chiens au cours d'un essai clinique sur le mitratapide (d'après EMEA 2006b)

Observation clinique	Mitratapide	Placebo
Vomissements occasionnels (≤ 3)	20.0%	5.6%
Vomissements répétés (≥ 3)	10.0%	2.2%
Diarrhée/Selles molles	10.0%	4.4%
Anorexie/Diminution d'appétit	17.8%	10.0%
Léthargie/Faiblesse	5.2%	2.2%

La perte d'appétit observée ne doit pas tout de suite être considérée comme un effet indésirable ; cependant si le chien reste anorexique pendant deux jours consécutifs, le traitement devra également être interrompu. (EMEA 2006b)

(d) Dirlotapide (EMEA 2007a, EMEA 2007b)

(i) Présentation

Obtenant son AMM en 2007 quelques mois après le YARVITAN®, le dirlotapide est présenté sous le nom déposé SLENTROL®.

(ii) Mode d'administration et posologie

Le dirlotapide est administré per os, une fois par jour, à la dose initiale de 0.05mg/kg par jour, au moment du repas ou non.

Ici encore un schéma thérapeutique est présenté :

On débute le traitement avec une dose de 0.05mg/kg par jour pendant 15 jours. Puis cette posologie est doublée pendant les deux semaines suivantes. Le chien est ensuite pesé tous les mois de manière à estimer la perte de poids et à réévaluer la dose à administrer en fonction de celle-ci, de la manière suivante :

- si la perte de poids est supérieure à 3%, la dose est maintenue
- si la perte de poids est inférieure à 3%, la dose est doublée la première fois et multipliée par 1.5 les mois suivants.

Tableau 11 : Evolution de la dose de dirlozapide pendant le traitement, si la perte de poids mensuelle est inférieure à 3 % du poids corporel (d'après EMEA 2007b)

Dose	Seuil d'augmentation	Quantité à administrer en mg
1 (dose initiale)	/	Dose 1 = 0.05 x poids corporel initial
2 (augmentation systématique au 14 ^{ème} jour)	/	Dose 2 = Dose 1 x 2
3 (conditionnelle)	1 ^{ère} pesée mensuelle avec perte de poids < 3% par mois depuis la dernière pesée	Dose 3 = Dose 2 x 2
4 (conditionnelle)	2 ^{ème} pesée mensuelle avec perte de poids < 3% par mois depuis la dernière pesée	Dose 4 = Doses 3 x 1.5
5 (conditionnelle)	3 ^{ème} pesée mensuelle avec perte de poids < 3% par mois depuis la dernière pesée	Doses 5 = Dose 4 x 1.5
6 (conditionnelle)	4 ^{ème} pesée mensuelle avec perte de poids < 3% par mois depuis la dernière pesée	Doses 6 = Dose 5 x 1.5

Ces évaluations ont lieu jusqu'à la fin du traitement qui peut durer 1 an en cas de nécessité. Cependant la dose de 1mg/kg par jour ne doit pas être dépassée.

Enfin, dans le cas extrême où la perte de poids serait supérieure à 12 % en 1 mois, la dose de SLENTROL® doit être diminuée de 25%.

(iii) Résultats

Le dirlozapide a été étudié sur des chiens sains dont le poids était 20% supérieur au poids recommandé, dans des laboratoires ou des essais cliniques en Europe et aux Etats-Unis. Ces études ont montré que son utilisation augmentait la perte de poids des chiens par rapport au groupe placebo. La perte de poids peut atteindre 20% du poids initial après 6 mois de traitement.

L'étude de Wren et al (2007) permet d'apporter des précisions sur les chiffres obtenus. L'analyse porte sur 335 chiens dont deux tiers sont traités avec du dirloptapide et le dernier tiers avec un placebo. 112 jours après le début du traitement, une perte de poids de 11.8-14% sous dirloptapide, significativement plus importante que sous placebo (3-3.9%) a été observée. Ces résultats montrent l'efficacité du traitement en l'absence de restriction alimentaire au cours de celui-ci.

Cependant, cet amaigrissement n'est peut-être pas dû exclusivement à l'action directe du dirloptapide. En effet, la perte importante de poids observée au début motive parfois les propriétaires. En voyant de tels résultats, ils peuvent se montrer plus volontaires pour faire de l'exercice avec leur animal et améliorer sa ration alimentaire. On rentre alors dans le cercle vertueux de l'amaigrissement.

Enfin, il ne faut pas oublier que d'après le mode d'action de la molécule, des modifications du régime alimentaire doivent être mises en place au cours du traitement et être maintenues ensuite, pour éviter la reprise de poids observée dès l'arrêt de la prise du dirloptapide.

Les concentrations plasmatiques en triglycérides et cholestérol sont réduites également.

(iv) Effets secondaires

Du fait de leur mécanisme d'action similaire, les effets secondaires du dirloptapide sont très proches de ceux du mitratapide. On observe des épisodes de vomissements, de léthargie ou de diarrhée qui apparaissent généralement en début de traitement puis diminuent ensuite.

Une augmentation des ALAT sans autre modification hépatique a également été mise en évidence chez certains patients durant le traitement.

(2) Autres

D'autres molécules non indiquées directement dans le traitement de l'obésité primaire sont parfois utilisées. Il s'agit des mêmes agents que chez l'homme : hormones thyroïdiennes, laxatifs, ISRS (fluoxétine).

Cependant, leur utilisation n'est pas recommandée, pour différentes raisons : nombreux effets secondaires, absence d'AMM vétérinaire.

Les récentes molécules mises sur le marché canin ont une efficacité démontrée et permettent une perte de poids au cours du traitement. Cependant, une reprise de poids est fréquemment observée dès leur arrêt. Leur principal intérêt est donc de motiver les

propriétaires à poursuivre le traitement à l'aide d'un régime diététique associé à de l'exercice, grâce à une perte pondérale initiale relativement importante.

Les possibilités pharmacologiques actuelles étant relativement restreintes dans les deux espèces étudiées ; on peut se demander vers quels modes d'actions diriger de nouvelles recherches.

B. Perspectives d'avenir

Nous allons évoquer dans cette partie une liste non exhaustive de pistes de recherche pouvant peut-être aboutir à terme à de nouveaux traitements pharmacologiques de l'obésité. Les principaux objectifs sont de réduire l'apport énergétique ou d'augmenter les dépenses. Grâce notamment aux récentes découvertes à propos de la physiologie de la faim, diverses molécules sont actuellement en cours d'étude. Elles seront potentiellement sur le marché des médicaments humains ou animaux d'ici quelques années.

1. Molécules visant à réduire l'apport énergétique

Jusqu'à maintenant, les molécules agissant au niveau des neurotransmetteurs avaient de nombreux effets secondaires dus à leur implication dans d'autres voies de régulation que la prise alimentaire.

a) Antagonistes des médiateurs orexigènes

(1) la ghréline

L'administration d'un antagoniste de la ghréline, le [D-Lys-3]-GHRP-6, entraîne une perte de poids chez des souris génétiquement obèses. Ainsi, des laboratoires sont actuellement en train d'évaluer la possibilité de traitement agissant à ce niveau tout en limitant au maximum les effets secondaires. Le principe serait de limiter l'augmentation de ghrélinémie après une perte de poids et donc de faciliter le maintien pondérale à la fin de l'amincissement.

Le but est d'essayer obtenir des agonistes inverses (ayant une action physiologique inverse à la ghréline) finement dosés, de manière à éviter d'une part une augmentation compensatoire des récepteurs (délétères à long terme), et d'autre part des effets indésirables dus aux autres fonctions biologiques de la ghréline (Tounian et al 2005, Gourcerol et al 2006, Piche 2002)

(2) Le neuropeptide Y

Les études concernant les antagonistes du neuropeptide Y peuvent également apporter de nouvelles connaissances concernant les traitements possibles. Des essais cliniques sur les divers récepteurs sont réalisés à l'heure actuelle (Y1 par exemple). (Strader et al 1997)

b) Agoniste de médiateurs anorexigènes

(1) Le PYY3-36

Comme nous l'avons évoqué lors de l'explication de son implication dans la régulation de la faim, l'administration périphérique d'une dose de PYY3-36 diminue la prise alimentaire du rat. (Lors d'un traitement d'une semaine, une perte de poids significative est observée.) Après avoir fait ces intéressantes observations sur l'animal, son action a été testée chez l'homme. Ainsi, des individus non obèses ont été perfusés avec un placebo ou le PYY3-36, pendant 90 minutes de manière à obtenir une concentration plasmatique du peptide correspondant à une période post-prandiale. On observe alors une diminution de 30% de l'appétit des sujets ayant reçu le PYY3-36 dans les deux heures après la fin de la perfusion. De plus, cette baisse d'appétit persiste pendant 12 heures alors que la concentration plasmatique est redevenue basale 30 minutes après la fin de la perfusion. (Jégou et al 2003)

Il faut également préciser que la concentration plasmatique en PYY3-36 est plus basse chez le patient obèse et sa libération post-prandiale est également plus faible que chez le non obèse. Un défaut de production de ce peptide pourrait donc être à l'origine de certaines obésités. Toutes ces observations montrent que le PYY3-36 peut être une approche thérapeutique envisageable. (Gourcerol et al 2006)

(2) La leptine

Nous avons déjà développé l'influence de la leptine sur l'obésité. Il pourrait dans un premier temps paraître très intéressant de pouvoir administrer régulièrement de la leptine aux individus obèses. Cependant, les premiers résultats se sont révélés beaucoup moins prometteurs qu'on ne le pensait. Les résultats encourageants observés chez les rongeurs (notamment dus à une augmentation de la dépense calorique) ne sont pas retrouvés chez l'homme. De plus, il ne faut pas oublier les taux élevés de leptine chez certains sujets, évoquant une résistance à la molécule et enlevant tout intérêt à ces administrations. Des études sont cependant toujours en cours. (Strader et al 1997, Chiesy et al 2001)

Aucun essai clinique n'a, pour l'instant, prouvé l'efficacité à long terme des agonistes anorexigènes. (Gourcerol et al 2006)

(3) Activation du récepteur MC4-R

Nous avons évoqué l'existence de mutations du gène MC4-R entraînant des cas d'obésité non syndromique.

La recherche de molécules capables d'activer ce récepteur pourrait donc être un enjeu thérapeutique important (Froguel et al 2000). Des molécules interférant avec les antagonistes de ces récepteurs (AgRP) pourraient avoir le même intérêt, en empêchant l'inhibition de la fixation de l' α -MSH sur les récepteurs MC4-R. (Chiesi et al 2001)

2. Molécules visant à augmenter les dépenses énergétiques

Si le sport est le moyen le plus simple d'augmenter les dépenses énergétiques, il serait très intéressant de trouver une molécule permettant de les augmenter, notamment pour les patients obèses n'ayant plus les capacités de faire du sport, sans avoir d'effet secondaire. En effet, des molécules comme les hormones thyroïdiennes ou le dinitrophénol, déjà testées pour leur effet découplant de la dépense énergétique, possèdent de nombreux effets secondaires et ne sont donc plus utilisées aujourd'hui dans cet objectif. Des études restent cependant en cours, pour tenter de tirer partie des points positifs de ces molécules en ayant éliminé leurs effets secondaires.

D'autres espoirs existent également à ce niveau. Une protéine spécialisée appelée « Uncoupling protein 1 » (UCP1) est insérée dans la membrane mitochondriale. Lorsqu'elle est activée, elle permet une oxydation des substrats produisant de la chaleur et non de l'ATP, ceci se passe donc sans contrepartie de travail. Cependant, ce processus est observé presque uniquement dans le tissu adipeux brun, présent chez les très jeunes mammifères mais absent chez certains mammifères adultes comme l'homme et le chien. Des protéines possédant des homologies de séquences à l'UCP1 ont été découvertes au cours de cette dernière décennie. L'une d'entre elles (UCP3) est observée dans le muscle squelettique de l'homme et pourrait être une cible thérapeutique intéressante. Toutefois, il reste à confirmer que cette dernière possède également un effet découplant et à mettre au point des activateurs spécifiques d'UCP3. Ainsi, ceci permettrait de dépenser des calories sans augmentation d'activité (Ferre 2003). Cependant, la découverte récente de son expression majorée en cas de sensation de faim laisse place à de forts doutes quant à son rôle thermogénique qui devrait alors plutôt être réduit dans cette situation. (Hofbauer 2002) Des études restent en cours.

3. Autres

a) La déhydro-épiandrostérone (DHEA)

La déhydro-épiandrostérone (DHEA) est un stéroïde produit par les glandes surrénales et les gonades. Il s'agit d'un précurseur des oestrogènes et des androgènes, ayant une structure proche du cholestérol. Son administration à des rongeurs obèses induit une perte de poids sans restriction alimentaire. Son action a également été testée chez le chien. Ainsi, une étude réalisée en association avec une restriction calorique et avec un contrôle placebo permet de mettre en évidence une perte de poids plus rapide et plus importante avec la DHEA, et ce de manière significative. De plus, la cholestérolémie semble également diminuer significativement sous traitement à la DHEA (baisse de 43% contre 13% avec la placebo). Cependant nous attendons encore les confirmations à long terme de son efficacité, de son innocuité et de la posologie adaptée avant d'envisager sa mise sur le marché en tant que traitement anti-obésité du chien.

Considéré comme un agent thermogénique, son mode d'action doit encore être étudié pour être complètement élucidé. (MacEwen et Kurzman 1991, Burkholder et Toll 1997, Diez et Nguyen 2006a)

b) Facteurs favorisant l'oxydation des acides gras

L'adiponectine, sécrétée par le tissu adipeux, active la carnitine palmitoyl transférase (CPT1) par l'intermédiaire d'une kinase spécifique (AMP-activated protein kinase). Elle favorise ainsi l'oxydation des acides gras à chaîne longue car leur entrée dans les mitochondries est limitée par l'activation de la CPT1. Lors d'étude sur des modèles murins, cette oxydation est associée soit à une perte de poids sans modification des critères d'alimentation et d'activité, soit à un maintien du poids face à un régime hyperlipidique.

La kinase évoquée peut donc être une cible intéressante à étudier, dans le but d'activer la CPT1. Cependant, il reste ici aussi de nombreuses choses à éclaircir, notamment le fait que ces effets ne soient pas dus à la présence de tissu adipeux brun chez les rongeurs. (Ferre 2003)

C. Conséquences pratiques : Conduite à tenir face à un chien obèse

Face aux possibilités thérapeutiques existantes, il peut être intéressant de dresser clairement, dans cette dernière partie, la conduite à tenir face à un chien obèse pour espérer le voir mincir.

1. Préliminaires

a) Examen clinique : Etablir le diagnostic

La première étape pour traiter un cas d'obésité et de le diagnostiquer et d'en déterminer l'étiologie. En effet, comme nous l'avons fait remarquer, l'obésité peut être le symptôme d'une maladie sous-jacente. Il faut donc dans un premier temps, réaliser un examen clinique complet de l'animal permettant de repérer le niveau d'obésité du chien en fonction des méthodes évoquées précédemment (comparaison de poids, mesures morphométriques...), et le cas échéant, d'autres symptômes allant dans le sens d'une hypothyroïdie ou d'un hypercorticisme par exemple.

Tableau 12 : Signes cliniques permettant le diagnostic différentiel entre obésité simple, hypothyroïdie et hyperadrénocorticisme (d'après Lewis et al 1987)

Symptômes	Obésité simple	Hyperadrénocorticisme	Hypothyroïdisme
Polydipsie Polyurie	Non	Généralement	Non
Polyphagie	Non	Généralement	Non
Absence d'oestrus	Généralement non	Généralement	Parfois
Alopécie, poil sec et terne, pellicules	Non	Généralement diffus et bilatéral	Généralement
Hyperpigmentation	Non	Parfois	Parfois
Sensibilité accrue au froid	Non	Non	Parfois
Hypercholestérolémie à jeun	Non	Parfois	Généralement
Abdomen penduleux	Non	Généralement	Non
Léthargie	Parfois	Généralement	Généralement

Si une de ces maladies est confirmée par divers examens, le traitement conseillé est étiologique en cas de nécessité ; l'obésité est alors réévaluée lorsque la maladie primaire est stabilisée.

En cas de suspicion de diabète sucré, la réflexion est plus délicate, car celui-ci peut être secondaire à l'obésité, son traitement est alors indispensable en première intention pour stabiliser le diabète.

Même si les maladies citées précédemment sont assez souvent observées, l'obésité est dans la plupart des cas simplement due à une balance énergétique déséquilibrée (Lewis et al 1987, Blanchard 2001). En effet, dans l'étude de Martin et al (2006) évaluant les troubles hormonaux associés à l'obésité, 13 chiens sur 31 ont des analyses compatibles avec une maladie de Cushing ou une hypothyroïdie.

b) Obtenir l'adhésion du propriétaire

Lorsque le vétérinaire est convaincu que le chien est atteint d'une obésité primaire, il doit le faire comprendre aux propriétaires, souvent réticents face à cette idée. Environ 31% des propriétaires refusent de confirmer que leur animal est trop gros. Ensuite, le traitement du surpoids n'étant pas facile, il est nécessaire d'obtenir la coopération complète du propriétaire et de toute la famille pour espérer voir un résultat. En effet, toute personne en contact avec le chien peut être à l'origine d'un échec.

Il est indispensable de les prévenir de cette difficulté et de leur laisser prendre eux-mêmes la décision de débiter un régime, si on souhaite qu'ils soient motivés et suivent les règles établies par la suite.

Le dialogue est primordial et plusieurs explications peuvent favoriser la prise de conscience et l'acceptation de la prise en charge par la propriétaire :

- Il est tout d'abord important de parler du cas d'obésité de leur animal en particulier, plutôt que sur les animaux en général. Le client se sent alors plus concerné.
- La démonstration concrète de la prise du poids au fil du temps sur une courbe est une très bonne méthode lorsqu'un suivi régulier du poids a été effectué.
- La palpation d'endroits où des reliefs osseux devraient être palpables et ne le sont pas, peut également aider le propriétaire à reconnaître l'état d'obésité.
- Les conséquences néfastes de l'obésité doivent bien sûr être expliquées clairement de manière à faire comprendre le problème. Ceci est d'autant plus facile lorsque le chien vient en consultation pour un trouble potentiellement lié à ce surpoids (arthrose, diabète).
- Cependant, certains propriétaires sont plus sensibles aux effets bénéfiques d'une perte de poids qu'aux points négatifs du surpoids. Ainsi, il est important de mentionner que leur chien sera plus à l'aise pour courir, plus joueur, et vivra dans de meilleures conditions.
- Il n'est pas négligeable d'ajouter que les effets négatifs de l'obésité risquent de compliquer la vie du client et d'augmenter considérablement les frais de santé du chien.

(Lewis et Al 1987, Blanchard 2001, Coquet 1999, Burkholder et Toll 2002)

Lorsque le client a été convaincu de l'existence d'un problème, puis a clairement accepté de collaborer à son amincissement, diverses étapes permettant d'aboutir à un plan de perte de poids peuvent être envisagées.

c) Anamnèse alimentaire

Cette anamnèse doit être établie de manière à connaître précisément la quantité de calories ingérées par le chien et sous quelles formes, afin de pouvoir apporter les modifications nécessaires. Pour obtenir une liste complète de ce que mange l'animal durant une certaine période (au moins une semaine), les propriétaires tiennent un registre et y notent tout ce que consomme le chien : repas habituel, friandises, restes de tables. Les quantités de chaque aliment et les moments où ils sont donnés sont également notés. Il est alors possible de calculer le nombre total de calories ingérées et de le comparer aux besoins énergétiques de l'animal (en considérant son poids optimal).

Les petits encas, pris hors des repas, sont généralement très caloriques et rarement pris en compte dans le rationnement de l'animal ; cette étape est donc intéressante pour évaluer leur importance et permettre aux propriétaires d'en prendre conscience. (Blanchard, 2001; Glenn Brown, 1990)

On retrouve le même intérêt d'apprentissage que dans le carnet d'auto-évaluation demandé lors d'un suivi cognitivo-comportemental chez l'homme.

d) Objectif de poids

Il s'agit d'un objectif, parfois difficile à établir précisément dès le début mais qui pourra éventuellement être légèrement modifié en cours de programme.

Pour le déterminer, plusieurs aides s'offrent à nous :

-Tout d'abord, si un suivi régulier du poids depuis le jeune âge du chien a été effectué, il est possible de retrouver assez précisément son poids idéal.

-S'il s'agit d'un chien de race, son poids idéal peut-être estimé, sans être précis, en fonction des tableaux de standards de race (Tableau 2).

-Si le chien ne correspond à aucun de ces deux critères, le poids idéal doit être estimé par le vétérinaire.

Dans toutes ces situations, cet objectif doit être déterminé en accord avec le propriétaire.

(Lewis et al 1987, Blanchard 2001)

e) Etablir un programme de perte de poids

Le but de ce programme est de pouvoir associer un délai au but établi précédemment. Celui-ci sera évalué principalement en fonction du régime choisi.

Il peut être estimé à partir des apports énergétiques et des besoins énergétiques de l'animal à son poids d'entretien. Si on considère la donnée théorique disant qu'il faut un déficit de 895 kcal EM pour perdre 100 g de tissus adipeux, soit environ 9 kcal EM/g perdu, on obtient le nombre de jour de régime grâce à cette équation :

(Besoin quotidien au poids idéal (kcal)	—	apport calorique quotidien (kcal)
9		

On obtient alors le poids perdu par jour en grammes ; il ne reste alors qu'à calculer la période, en fonction du poids total que l'on veut faire perdre à l'animal.

En général, on cherche à obtenir une perte de poids de 1% par semaine.

Son intérêt est de permettre au propriétaire de mettre une notion de temps sur le régime, ceci facilite son adhésion au programme.

Cependant, cette relation est très variable en fonction de chaque animal, et la période de restriction s'avère souvent plus importante que ce qui était prévu initialement. Or, ceci peut entraîner un découragement du propriétaire, voire un manque de crédibilité du vétérinaire. Ainsi, il peut être plus intéressant de donner un temps minimum (perte de 2% par semaine) et un temps maximum (perte de 0.5% par semaine). On procède ainsi :

Poids obèse - poids souhaité = A (kg)

Poids obèse x 2% = B (perte de poids hebdomadaire en kg)

Poids obèse x 0.5% = C (perte de poids hebdomadaire en kg)

A/B = D (nombre de semaines nécessaires à la perte de poids totale au rythme de 2%)

A/C = E (nombre de semaines nécessaires à la perte de poids totale au rythme de 0.5%)

Le temps nécessaire à la perte de poids est alors estimé entre D et E.

(Lewis et al 1987, Blanchard 2001, Burkholder et Toll 2002)

2. Choisir un traitement adapté

Une fois l'accord du propriétaire obtenu et le plan de perte de poids établi, il faut organiser le traitement à partir des différentes possibilités thérapeutiques développées précédemment, en fonction des possibilités et des demandes des clients. Il est important que toutes les

recommandations soient fournies sous une forme claire au patient, sous forme de dossier où tout est écrit noir sur blanc. De plus, il devra lui-même y noter certaines informations (poids). Les vétérinaires peuvent créer eux-mêmes leur dossier ou utiliser des dossiers préformés fournis par des firmes alimentaires ou les laboratoires pharmaceutiques

L'obésité est le problème nutritionnel le plus fréquent chez le chien et le chat. L'obésité est définie comme un poids corporel supérieur de plus de 20 % au poids corporel optimal. Par exemple, un chien dont le poids corporel optimal serait de dix kilos sera considéré comme obèse s'il pèse plus de douze kilos. La cause la plus fréquente de l'obésité est un apport excessif en calories. Un programme de réduction du poids a été élaboré dans le but d'améliorer la qualité de vie de votre animal. Un poids corporel optimal, un régime alimentaire et des quantités adaptées ont été calculés pour votre animal et une quantité spécifique d'activité quotidienne lui a été recommandée.

Pour assurer la réussite de ce programme de perte de poids destiné à votre animal, il vous faudra :

1. Le nourrir avec l'aliment de régime équilibré, à teneur réduite en calories de la manière prescrite.
2. Nourrir votre animal seul, à l'écart de vos autres animaux de compagnie.
3. Ne pas lui donner de restes de table, de friandises, d'en-cas ou d'autres récompenses.
4. Faire prendre de l'exercice à votre animal de la manière prescrite.
5. Peser votre animal régulièrement et noter son poids sur le diagramme ci-dessous.
6. Eviter de manipuler, de préparer ou de manger de la nourriture en présence de l'animal.
7. Faire contrôler régulièrement l'animal par votre vétérinaire afin de suivre les progrès de ce programme de perte de poids.

Programme de réduction du poids

Date _____

Patient _____ Numéro de dossier _____

Clinicien _____ Nutritionniste _____

Poids actuel _____ Poids optimal estimé _____

Ration:	Aliment	Quantité/repas ^a	Repas/jour
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Exercice: _____

Pesez votre animal toutes les _____ semaines et indiquez son poids sur le diagramme ci-dessous. Temps minimum estimé pour atteindre le poids optimal si toutes les instructions sont correctement suivies : _____ mois.

^a"Une " tasse " est un récipient standard de mesure du volume d'une capacité de 250 ml.

**Diagramme de réduction de poids
de**

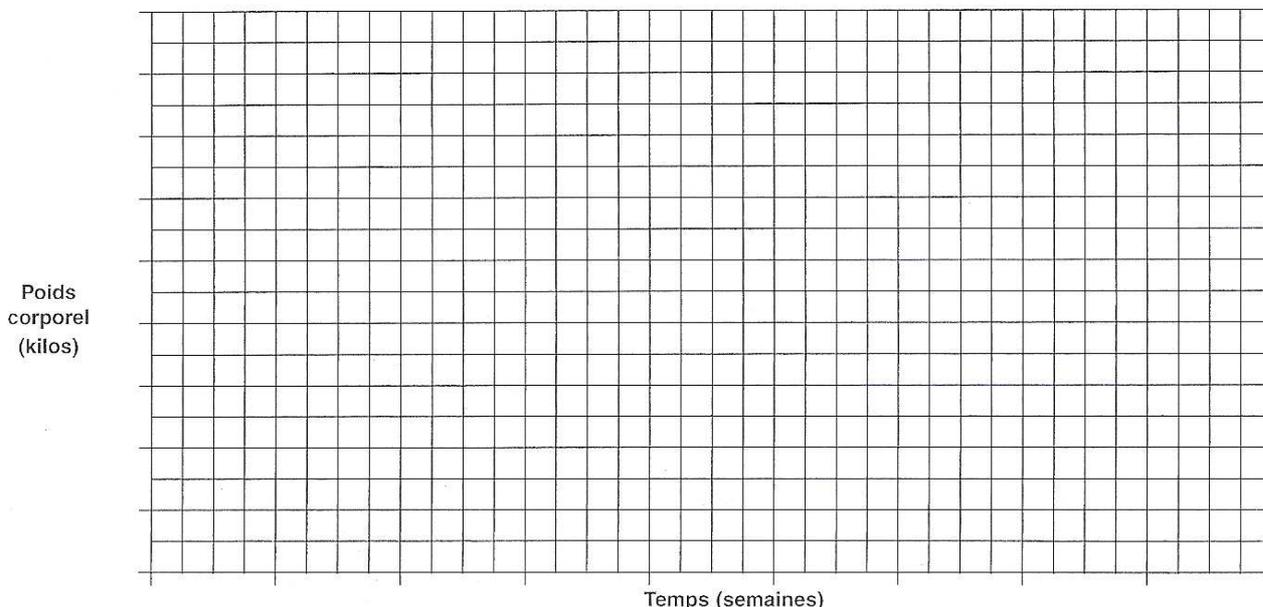


Figure 19 : Exemple de feuille de suivi de l'obésité d'un chien (d'après Burkholder et Toll 2002)

D'une part, le côté nutritionnel non développé dans notre étude mais cependant primordial pour toute perte de poids, doit être abordé de plusieurs manières. En effet, il faut déterminer les besoins caloriques compatibles avec une perte de poids, et l'associer clairement à un volume ou un poids donné d'aliment défini (aliment hypoénergétique par exemple). Il est conseillé de ne pas uniquement réduire la quantité de l'aliment distribué habituellement. La méthode d'alimentation doit aussi être prise en compte : il est conseillé de modifier le nombre de repas de l'animal, notamment pour faciliter un changement drastique de comportement alimentaire. Ensuite, les récompenses et les petits goûters à base de friandises doivent être, soit supprimés, soit régulés et intégrés au régime calorique. En effet, si le propriétaire souhaite conserver la possibilité de donner une friandise par jour à son chien, il faut en calculer la valeur énergétique et la déduire de ses besoins quotidiens. Il reçoit alors un peu moins de croquettes chaque jour.

D'autre part, en fonction des capacités physiques des propriétaires et de leur disponibilité, une activité physique pour l'animal est envisagée de manière plus ou moins importante. Comme nous l'avons vu précédemment, celle-ci est vivement conseillée, associée à une prise en charge diététique.

Enfin, l'ajout d'un médicament facilitant l'initiation de la perte de poids, peut permettre de donner confiance aux propriétaires et lance parfois le cercle vertueux de la perte de poids. Ceci est d'autant plus conseillé si un essai de restriction calorique seul a déjà été essayé, sans résultat satisfaisant. Cependant, ceux-ci ne sont pas à utiliser seul, dans le sens où dès leur arrêt, les chiens reprendront très rapidement le poids qu'ils ont perdu. Le changement des habitudes alimentaires et d'hygiène de vie est indispensable pour entretenir cet amaigrissement. (Burkholder et Toll 2002, Diez et Nguyen 2006a)

Dans toutes les situations, il faut retenir qu'un élément indispensable est de remplacer les anciennes habitudes par de nouvelles. En effet, ceci facilite la mise en place et le maintien d'une alimentation adaptée, d'un exercice physique régulier. Il est par exemple conseillé de laisser le chien à l'extérieur de la salle du repas des propriétaires lorsque ces derniers ont l'habitude de lui donner les restes.

Enfin, chaque base de traitement doit être établie individuellement en fonction des capacités du chien et de ses propriétaires.

3. Suivi clinique du chien et soutien psychologique des propriétaires

Le suivi est très important au cours d'un régime. Les principales étapes à surveiller sont celles pouvant entraîner un échec du programme : le début, la fin ou lorsque le poids commence à moins diminuer, vers le milieu. Il permet de conseiller et de remotiver le propriétaire au fur et à mesure et permet également de réévaluer le traitement en fonction des résultats. Les compliments et les encouragements aux propriétaires sont indispensables, notamment lorsque la balance indique un poids stable voire augmenté par rapport à la dernière fois.

Il est nécessaire que le chien soit pesé toutes les semaines au même moment et sur la même balance si possible ; de plus en plus de cliniques mettent à la disposition de leur clientèle une balance dans la salle d'attente. Le propriétaire doit noter les poids sur le dossier de régime du chien (graphique) et en discuter avec le vétérinaire lors des contrôles. Il est intéressant d'établir un plan de consultation toutes les 2 ou 3 semaines au début puis tous les mois lorsque la perte de poids a commencé normalement.

Pour augmenter les chances que le propriétaire suive le programme jusqu'au bout, il peut être intéressant de prévoir toutes les dates de consultation, voir même de toutes les faire payer dès le début.

Ce suivi ne doit pas s'arrêter lorsque le poids idéal est obtenu. Au contraire, les visites seront au moins aussi rapprochées, voire plus jusqu'à ce le poids soit stable: 2 semaines et 1 mois après quelques visites. En effet, le but est alors d'augmenter doucement la ration calorique pour maintenir ce poids cible. Cependant, il faut évaluer fréquemment les résultats, pour vérifier que la ration ne soit pas trop basse ou surtout trop importante (reprise pondérale rapide). En effet, d'après une étude récente, les besoins énergétiques d'entretien d'un animal anciennement obèse sont inférieurs de 13% aux besoins d'un animal de même poids n'ayant jamais été obèse. Il est donc important et délicat de trouver l'apport calorique idéal au maintien du poids. (Blanchard 2000) Il est conseillé au client de continuer à peser l'animal toutes les semaines et de poursuivre le graphique commencer précédemment de sorte à remarquer rapidement une reprise de poids. Dans ce cas, il faut rediminuer de 10% les apports ou reprendre le principe alimentaire de perte de poids.

Il faut également insister sur l'importance de conserver les bonnes habitudes alimentaires acquises pendant le régime (éviter les restes par exemple) qui ont tendance à réapparaître à la fin du régime et qui pourraient compromettre rapidement la perte de poids si difficilement obtenue. (Burkholder et Toll 2002, Diez et Nguyen 2006a, Lewis et al 1987)

Tableau 13 : Démarche pratique et chronologique à adopter face à un animal en surpoids

1	DIAGNOSTIQUER UNE OBESITE PRIMAIRE	<p>Examen clinique précis pour diagnostiquer l'obésité : -observation -palpation -pesée -estimation du poids idéal, de l'indice de masse corporelle</p> <p>Examens complémentaires (éventuellement) pour exclure une obésité secondaire : -bilan biochimique -test stimulation ACTH -bilan T4-TSH</p>
2	OBTENIR L'ADHESION DES PROPRIETAIRES	<p>Discuter avec les propriétaires : -montrer des preuves du surpoids (courbe de poids, reliefs osseux) -aborder les conséquences de l'obésité -aborder les effets bénéfiques d'une perte de poids</p>
3	DETECTER LES CAUSES DU SURPOIDS	<p>Faire remplir par les propriétaires un questionnaire précis sur : -l'alimentation du chien (type, quantité, fréquence, friandises, restes...) -les activités du chien (sorties, agility ...)</p>
4	ETABLIR DES OBJECTIFS	<p>Déterminer : -un poids à atteindre (poil idéal estimé) -un temps estimé pour atteindre ce poids (perte de poids entre 0,5 et 2% par semaine)</p>
5	ETABLIR UN TRAITEMENT PRECIS ET CLAIR POUR LE PROPRIETAIRE	<p>Définir le traitement : -activité physique : nombre de sorties, durée, intensité (ex : au moins 2 sorties quotidiennes de 20minutes à une allure soutenue) -alimentation : type d'aliment, quantité, nombre de repas -traitement médical : posologie, durée -conseil : pesée hebdomadaire du chien sur la même balance, modifier les habitudes de vie avec le chien</p>
6	PLAN DE SUIVI	<p>Prévoir des consultations de suivi dès le début du programme : -tous les 15 jours au début du traitement -tous les mois pendant la phase d'amincissement -tous les 15 jours au début de la stabilisation, quand le poids idéal est atteint -tous les mois après quelques visites sans reprise de poids.</p> <p>Contenu des consultations : -pesée du chien -encouragements et/ou compliments aux propriétaires -étude de la courbe de poids réalisée par le propriétaire et réévaluation du traitement en fonction</p>

Conclusion

L'obésité est une maladie chronique, grave qui, à l'instar de ce qui s'observe chez l'homme, prend une importance croissante dans l'espèce canine. Elle est difficile à prendre en charge car de nombreux agents interviennent dans son déterminisme.

En effet, si la connaissance croissante des mécanismes physiologiques de la faim permet d'apporter de nouveaux espoirs thérapeutiques, il faut retenir que le traitement se base toujours sur un changement de l'alimentation, de l'hygiène de vie ainsi que sur un soutien psychologique des propriétaires ; les moyens pharmacologiques, récents, n'intervenant que pour faciliter la mise en place de ces changements.

Cependant, la lutte la plus efficace contre l'obésité, non évoquée dans cette thèse, reste la prévention. Celle-ci est sous la responsabilité du vétérinaire qui se doit de détecter, précocement, les différents facteurs prédisposants chez l'animal. Ainsi, lors de la première visite d'un chiot labrador ou après une stérilisation par exemple, il est indispensable de souligner auprès des propriétaires, l'importance de l'alimentation pour réduire au maximum les risques de voir apparaître des troubles liés au surpoids.

L'étude comparée de cette maladie chez le chien et l'homme permet de mettre en évidence depuis quelques décennies, un accroissement de la prévalence de l'obésité chez les deux espèces, principalement à cause d'une augmentation des apports énergétiques et de la sédentarité. Or, chez le chien, ces modifications sont directement dépendantes du comportement du propriétaire. Le mode de vie canin, et en particulier le régime alimentaire, semble fortement influencé par le mode de vie humain. La prépondérance significative des propriétaires obèses possédant des chiens obèses va dans ce sens. Cette observation permet d'insister sur un point primordial du traitement de l'obésité chez le chien : la prise en charge psychologique des propriétaires de l'animal. En effet, le vétérinaire doit effectuer un suivi régulier et conseiller avec précision les propriétaires au fur et à mesure des étapes de l'amaigrissement.

Ensuite, la comparaison des thérapeutiques pharmacologiques et chirurgicales disponibles permet d'envisager des développements futurs.

D'une part, les traitements pharmacologiques anti-obésité actuellement sur le marché agissent tous, que leur action soit centrale ou périphérique, dans le but de limiter les apports énergétiques. Cependant, on remarque que les modes d'action diffèrent en fonction de

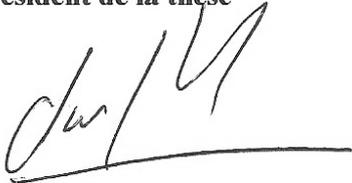
l'espèce et on peut imaginer que d'autres molécules viendront compléter ces thérapeutiques respectives.

D'autre part, on peut réfléchir à un éventuel avenir des thérapeutiques chirurgicales dans la prise en charge de l'obésité canine. En effet, même si elles ne sont absolument pas abordées dans ce contexte pour le moment, des techniques de gastrectomies partielles ou même de gastrojéjunostomies sont connues et pratiquées dans le cadre d'autres pathologies, telles que le syndrome dilatation-torsion d'estomac. Ainsi, nous pouvons envisager leur réalisation pour permettre une perte de poids et l'amélioration de troubles graves de l'obésité, comme les problèmes cardio-respiratoires. Il faudrait alors réfléchir au rapport bénéfices-risques de cette chirurgie lourde, aussi bien au niveau physique qu'économique, notamment face à l'espérance de vie canine plus courte ; mais la question mérite d'être posée.

**Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**



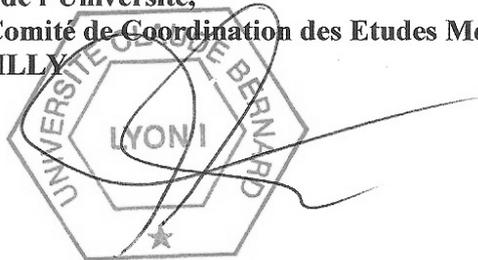
Le Président de la thèse



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 09 SEP. 2000

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY**



**Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

Pour le Directeur et par délégation,
LA DIRECTRICE DE L'ENSEIGNEMENT


Professeur Françoise GRAIN

Bibliographie

BALKAU B. et Al (2007)

International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) : a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168000 primary care patients in 63 countries.

Circulation, 116, (17), 1942-1951

BASDEVANT A. (2003)

Histoire naturelle des obésités.

Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 187, (7), 1343-1355

BASDEVANT A., GUY-GRAND B. (2004)

Médecine de l'obésité.

Flammarion, Paris, 431p.

BEAUMONT M. (2003)

Recommandations hygiéno-diététiques pour la prévention et le traitement de l'obésité chez l'adulte.

Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Caen, 173p.

BECK B. (2003)

Faim et satiété : des phénomènes multirégulés au niveau du système nerveux central et en périphérie.

Sang Thrombose Vaisseaux, 15, (8), 423-431

BLANCHARD G. (2001)

Traitement de l'obésité des carnivores domestiques.

Le Point Vétérinaire, 32, (213), 26-31

BRAY G.A. (2004)

Medical consequences of obesity.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89, (6), 2583-2589

BROWN G. (1990)

A propos de l'obésité chez le chien.

Canadian Veterinary Journal, 31, (1), 46-49

BUCHWALD H. et al (2004)

Bariatric surgery : a systematic review and meta-analysis.

The Journal of the American Medical Association, 292, (14), 1724-1739

BURKHOLDER W., TOLL P. (2002)

Obésité.

In : Nutrition clinique des animaux domestiques 4^{ème} édition, Mark Morris Institute, 424-451

- CHEMINEAU P., BLANC M., CARATY A., BRUNEAU G., MONGET P. (1999)**
Sous-nutrition, reproduction et système nerveux central chez les mammifères : rôle de la leptine.
Production animale, 12, (3), 217-223
- CHIESI M., HUPPERTZ C., HOFBAUER K. (2001)**
Pharmacotherapy of obesity : targets and perspectives.
Trends in Pharmacological Sciences, 22, (5), 247-254
- COLLIARD L., ANCEL J., NENET J.J., BARAGON B.M., BLANCHARD G. (2006)**
Risk factors for obesity in dogs in France.
The Journal of Nutrition, 136, (7), 1951-1954
- COQUET M. (1999)**
Abord nutritionnel de l'obésité.
Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 72, (3), 55-64
- COSTENTIN J. (2003)**
Eléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire.
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 187, (7), 1367-1377
- DESMOULINS F. (2002)**
L'obésité et le Xénical.
Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Caen, 126p.
- DIEZ M., NGUYEN P. (2006a)**
Obésité : épidémiologie, physiopathologie et prise en charge du chien obèse.
In : Encyclopédie de la nutrition clinique canine, Aniwa SAS, Aimargues, 2-57
- DIEZ M., NGUYEN P. (2006b)**
The epidemiology of canine and feline obesity.
Waltham Focus, 16, (1), 2-8
- DUGAIL I. (2003)**
Tissu adipeux : nouveaux aspects.
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 187, (7), 1357-1366
- ELIA D., ROZENBAUM H. (2003)**
La ménopause.
Poids, (297), 153-159
- ELLIOTT D.A. (2006a)**
Techniques to assess body composition in dogs and cats.
Waltham Focus, 16, (1), 16-20
- FERRE P. (2003)**
L'obésité : aspects physiologiques, cellulaires et moléculaires.
Oléagineux, Corps gras, Lipides, 10, (2), 199-123

FIX J. (2006)

Neuro-anatomie, Traduction de la 3^{ème} édition américaine
De Boeck Université, 220p.

FONTAINE K., REDDEN D., WANG C., WESTFALL A., ALLISON D. (2003)

Years of life lost due to obesity.
Journal of the American Medical Association, (282), 187-193

FONSECA-ALANIZ M., TAKADA J., ALONSO-VALE M., LIMA F. (2007)

Adipose tissue as an endocrine organ : from theory to practice.
Jornal de Pediatria, 83, (5), 192-203

FRIEDMAN J. (1998)

La leptine, l'obésité des rongeurs et le circuit neuroendocrinien contrôlant le poids corporel.
Annales de l'Institut Pasteur, 9, (4), 305-320

FROGUEL P., GUY-GRAND B., CLEMENT K. (2000)

Génétique de l'obésité : vers la compréhension d'un syndrome complexe.
La Presse Médicale, 29, (10), 564-571

GANONG W. (2001)

Physiologie médicale.
Les presses de l'université Laval, Québec, 828p.

GARWEG C., SCHOLTES F., GERARD J., WOHLLEN C. (2005)

Ghréline et obésité.
Revue médicale de Liège, 60, (1), 35-40

GERMAN A. (2006a)

Clinical risks associated with obesity in companion animals.
Waltham Focus, 16, (1), 21-26

GERMAN A. (2006b)

The growing problem of obesity in dogs and cats.
The Journal of Nutrition, 136, (supp.7), 1940-1946

GOLAY A., NGUYEN-HOWLES M., SCHAUBLIN M., SORG B., LENTZ J. (2002)

Le traitement de l'obésité avec l'orlistat (Xenical®) au cabinet médical.
Médecine et hygiène, 60, (2394), 1128-1129

GOSSELIN J., WREN J., SUNDERLAND S. (2007)

Canine Obesity –An overview.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 30, (supp.1), 1-10

GOUBELY V. (2003)

Le pharmacien d'officine face à l'obésité de l'adulte.
Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de pharmacie, Limoges, 296p.

GOURCEROL G., DUCROTTE P., VAUDRY H., JEGOU S. (2006)

Intégration des signaux digestifs par l'hypothalamus.

Neurologies, 9, 42-47

GUITON A., HALL J. (2003)

Equilibre du régime alimentaire ; régulation de l'alimentation ; obésité et jeûne ; vitamines et sels minéraux.

In : Précis de physiologie médicale, 2^{ème} Editions française, Piccin, 1048p.

HESSEMAN M. (2002)

La leptine chez le chien.

Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Nantes, 152 p.

HOFBAUER K. (2002)

Physiopathologie de l'obésité : molécules, mécanismes, modèles.

Forum Médical Suisse, (40)

JEAN A., LEBRUN B. (2004)

Bases neurologiques du comportement de prise alimentaire.

Bulletin Académique Vétérinaire Français, 157, (supp.3), 7-14

JEAN-BLAIN C. (2002)

Comportement alimentaire et régulation de l'ingéré.

In : Introduction à la nutrition des animaux domestiques, Editions médicales internationales, 205-223

JEGOU S., MOUNIEN L., BOUTELET I., VAUDRY H. (2003)

Le peptide YY 3-36, une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité?

Medecine Sciences, 19, (5), 537-539

KEALY R. et al (1992)

Effects of limited food consumption on the incidence of hip dysplasia in growing dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association, 201, (6), 857-863

KEALY R. et al (1992)

Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association, 220, (9), 1315-1320

LEWIS L., MORRIS M., HAND M. (1987)

Alimentation clinique des petits animaux III.

Mark Morris Associates, 493p.

LIU Y., CONNOLEY I., WILSON C., STOCK M. (2005)

Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscles glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice.

International Journal of Obesity, 29, 183-187

- LUND E., ARMSTRONG P., KIRK C., KOLAR L., KLAUSNER J.** (1999)
Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United-States.
Journal of The American Veterinary Medical Association, 214, (9), 1336-1341
- MACEWEN E., KURZMAN I.** (1991)
Obesity in the dog : Role of the Adrenal Steroid Dehydroepiandrosterone (DHEA).
The Journal of Nutrition, 121, (11), 51-55
- MARTIN L., SILIART B., DUMON H., NGUYEN P.** (2006)
Hormonal disturbances associated with obesity in dogs.
Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 90, 355-360
- MOLARIUR A., SEIDELL J., SANS S., TUOMILEHTO J., KUULASMAA K.** (2000)
Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project.
American Journal of Public Health, 90, (8)
- MONTOYA et al** (2006)
Hypertension : A risk factor associated with weight status in dogs.
The Journal of Nutrition, 136, 2011-2013
- MOUIEL J.** (2001)
L'obésité morbide, problème de santé publique : traitement chirurgical sous laparoscopie.
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 185, (8), 1475-1493
- MSIKA S.** (2006)
Place de la chirurgie bariatrique dans le traitement de l'obésité.
Décision thérapeutique en médecine générale, (32), 15-21
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)** (1998)
First federal obesity clinical guidelines released.
NHLBI Communications Office, 301
- NGUYEN-HOWLES M., SCHENKEL M., HABICHT F., GOLAY A.** (1999)
Les nouveaux traitements médicamenteux de l'obésité.
Médecine et hygiène, 57, (2255), 1000-1005
- NICOLAIDIS S.** (1983)
Physiologie du comportement alimentaire.
In : Flammarion Medecine Sciences, Physiologie humaine, Paris, 1059-1076
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé)** (2003)
Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale.
Rapport d'une consultation de l'OMS, Genève, 285p.
- PEETERS A. et al** (6 auteurs) (2003)
Obesity in Adulthood and its consequences for life expectancy : A life-table analysis.
Annals of Internal Medecine, 138, (1), 24-33

PICHE T. (2002)

La ghréline, une nouvelle cible dans le traitement de l'obésité ?
Hépto-Gastro, 9, (5)

POIRIER P., DESPRES J.P. (2003)

Obésité et maladies cardiovasculaires.
Medecines/Sciences, 19, (10), 943-949

RICHARD O. (1997)

Traitement de l'obésité chez le chien.
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Nantes, 84p.

RISSANEN A., HELIOVAARA M., KNEKT P., REUNANEN A., AROMAA A. (1991)

Determinants of weight gain and overweight in adult Finns.
European Journal of Clinical Nutrition, 45, (9), 419-430

ROBERTSON I. (2003)

The association of exercise, diet and other factors with owner-perceived obesity in privately owned dogs from metropolitan Perth, WA.
Preventive Veterinary Medicine, 58, 75-83

ROBIN G., DEWAILLY D. (2005)

Troubles nutritionnels dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques : implications physiopathologiques et thérapeutiques.
Médecine de la reproduction, 7, (4), 267-275

ROHNER-JEANRENAUD F. et al (2002)

Chronic central infusion of cocaine-and-amphetamine-regulated transcript (CART 55-102) : effects on body weight homeostasis in lean and high-fat-fed obese rats.
International Journal of Obesity, 26, 143-149

ROLLAND-CACHERA M.F. (2004)

Définition actuelle de l'obésité de l'enfant.
Sang Thrombose Vaisseaux, 16, (4), 187-192

DE SAINT POL T. (2007)

L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent.
INSEE Première, (1123)

SCHWARTZ R., BRUNZEL J. (1989)

Energy balance, storage and transport.
In : Textbook physiology Volume 2, 21^{ème} édition, 1544-1556

SENGIER A. (2005)

L'étiologie multifactorielle de l'obésité : aspects nutritionnels et centraux.
Revue médicale de Bruxelles, 26, 211-214

- SILLIARD B.** (2007)
Obésité et dysendocrinie. Quel lien ?
In : Symposium Janssen, L'obésité et le surpoids sont-ils des maladies ?, Salons de l'Aveyron, 8 mars 2007
- STABLO-BOLTRI D.** (2008)
Prévalence du surpoids et de l'obésité de l'adulte jeune en médecine générale : L'étude SUPRA.
Thèse de doctorat en médecine, Université Claude Bernard, Lyon, 75p.
- STADER C., McINTYRE D., CANDELORE M., PARKER E.** (1997)
Molecular approaches to the discovery of new treatments for obesity.
Current Opinion in Chemical Biology, 1, (2), 204-209
- THISSEN J.P.** (2005)
Le Rimonabant dans l'obésité et le syndrome métabolique.
Louvain médical, 124, (9), 180-183
- TOUNIAN A., LAFERRERE B., GUY-GRAND B.** (2005)
La ghréline : seule hormone orexigène connue.
Cahiers de Nutrition et de Diététique, 40, (5), 270-280
- VANDAELE E.** (2007)
Traitement de l'obésité chez le chien. Le mitratapide bloque la résorption des triglycérides.
Le Point Vétérinaire, 38, (274), 16-17
- WILKINSON M., McEWAN N.** (1991)
Use of ultrasound in the measurement of subcutaneous fat and prediction of total body fat in dogs.
The Journal of Nutrition, 121, 47-50
- WREN J. et al** (2007)
Efficacy and safety of dirlotapide in the management of obese dogs evaluated in two placebo-controlled, masked clinical studies in North America.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 30, (suppl.1), 81-89
- ZIEGLER O., QUILLIOT D.** (2005)
Prise en charge de l'obésité chez l'adulte.
La Revue du Praticien, 55, (13), 1437-1452
- ZIZZARI P.** (2007)
Implication de ghréline/obéstatine, deux peptides issus du même précurseur, dans le contrôle de la sécrétion d'hormone de croissance et du comportement alimentaire.
Thèse de docteur de l'université Paris XI, Spécialité neuroendocrinologie, Faculté de médecine Paris Sud, Paris XI, 263 p.

Sites Internet

Avertissement: En dehors des sites émanant d'organismes officiels reconnus*, les informations recueillies ne bénéficient d'aucune certification particulière et restent à considérer avec prudence.

EMEA (European Medicines Agency) (2006a) (Page consultée le 20 janvier 2008)

Rapport européen public d'évaluation Yarovitan. [En ligne]

*<http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/yarovitan/V-113-fr1.pdf>

EMEA (2006b) (Page consultée le 20 janvier 2008)

Résumé des caractéristiques du produit Yarovitan, Product Information. [En ligne]

*<http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/yarovitan/V-113-PI-fr.pdf>

EMEA (2007a) (Page consultée le 20 janvier 2008)

Rapport européen public d'évaluation Slentrol. [En ligne]

*<http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/slentrol/V-116-fr1.pdf>

EMEA (2007b) (Page consultée le 20 janvier 2008)

Résumé des caractéristiques du produit Slentrol, Product Information. [En ligne]

*<http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/slentrol/V-116-PI-fr.pdf>

LACHOWSKY P. (Page consultée le 06 juin 2008)

Site de chirurgie digestive du Centre Hospitalier Inter-Régional Edith Cavell. [En ligne]

<http://www.chirurgie-digestive.com>

LOUVET J.P., BARBE P. (2007) (Page consultée le 20 janvier 2008)

L'obésité : nature, conséquences et prise en charge.

Maladies métaboliques et Nutrition [En ligne]

http://medecineetculture.typepad.com/mc/files/mc_interieur_5.pdf

PNNS (2006) (Page consultée le 10 avril 2008)

Deuxième Programme National Nutrition Santé 2006-2010. [En ligne]

*http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/pnns_060906/plan.pdf

QUEREUX C. (Page consultée le 9 avril 2008)

Fluctuations pondérales à la ménopause.

Fondation genevoise pour la formation et la recherche médicales [En ligne]

http://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Fluctuations_ponderales.htm

USEN (Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelle) (2007) (Page consultée le 7 juin 2008)

Surpoids et obésité chez l'adulte, L'état de santé de la population en France, Rapport 2007. [En ligne]

*<http://www.sante.gouv.fr/drees/santepop2007/objectifs/03-obj-05.pdf>

COUTURIER ANNE

**PHYSIOLOGIE DE LA FAIM ET TRAITEMENTS DE
L'OBESITE, AUTRES QUE NUTRITIONNEL : ETUDE
COMPARATIVE CHEZ LE CHIEN ET L'HOMME**

Thèse Vétérinaire : Lyon, 30 septembre 2008

RESUME :

L'obésité est une maladie d'importance croissante chez le chien comme chez l'homme, à l'origine de nombreuses conséquences sur l'organisme. Pour lutter contre ce fléau, la prise en charge repose en priorité sur un soutien psychologique et un suivi de l'hygiène de vie. Puis un recours à des traitements médicaux et chirurgicaux (chez l'homme) est possible si cela s'avère nécessaire. L'étude des nouveaux traitements luttant contre l'obésité chez le chien (mitratapide et dirlotapide) montre leur efficacité sur une perte de poids ; ceux-ci doivent cependant être associés à une prise en charge globale du patient pour permettre une stabilisation pondérale à long terme. Quelle que soit la thérapeutique choisie, la démarche d'amincissement est difficile et un suivi régulier du patient est nécessaire. La partie traitant de la physiologie de la faim permet d'entrevoir quelques nouvelles pistes thérapeutiques dans ce domaine.

MOTS CLES :

- Physiologie	-Thérapeutique
- Faim	- Chiens
- Obésité	- Humains

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Claude GHARIB
1er Assesseur : Monsieur le Docteur J.Jacques THIEBAULT
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur François GARNIER

DATE DE SOUTENANCE :

30 septembre 2008

ADRESSE DE L'AUTEUR :

La Rousselière
42370 SAINT HAON LE VIEUX.