



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 17467

**To cite this version :**

Bodin, Pauline. *La lipidose hépatique chez le cochon d'inde (cavia porcellus)*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2017, 106 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# LA LIPIDOSE HEPATIQUE CHEZ LE COCHON D'INDE (*CAVIA PORCELLUS*)

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**BODIN Pauline**

Née, le 13/06/1988 à MONT-DE-MARSAN (40)

---

**Directeur de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Claude MOULIS**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**  
**M. Guillaume LE LOC'H**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt  
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. MILON Alain, *Microbiologie moléculaire*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS Alain, *Zootchnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. PICALET Dominique, *Pathologie infectieuse*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*

## PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

## MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*  
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*  
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

## ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*  
Mme **SABY-CHABAN Claire**, *Gestion de la santé des troupeaux bovins*



# Remerciements

## **A Monsieur le Professeur Claude MOULIS**

De la faculté de Pharmacie de Toulouse

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse*

*Hommages respectueux*

## **A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et pour le temps passé à corriger ce travail*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance*

## **A Monsieur le Docteur Guillaume LE LOC'H**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ma thèse*

*Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements*





# TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	14
Liste des Figures.....	14
Liste des Tableaux.....	16
Liste des annexes.....	16
Liste des abréviations .....	17
Introduction .....	19
Partie I : RAPPELS DE PHYSIOLOGIE .....	21
I- Anatomie du foie chez le Cobaye.....	21
II- Le métabolisme énergétique.....	21
2.1- La digestion.....	22
2.1.1- Digestion et absorption des lipides .....	22
2.1.2- Digestion fermentaire.....	23
2.2- Métabolisme hépatique .....	23
2.2.1- Utilisation et transformation des nutriments.....	23
2.2.1.1- Métabolisme des triglycérides .....	23
2.2.1.2- Métabolisme du cholestérol .....	24
2.2.2- Sécrétion biliaire .....	25
2.3- Transport sanguin.....	26
2.3.1- Rôle et métabolisme des lipoprotéines de haute densité.....	26
2.3.2- Métabolisme des lipoprotéines de très faible densité .....	27
2.3.3 Particularité des transports sanguin chez le cochon d'Inde.....	27
2.3.31- Particularité du transport et du stockage du cholestérol chez le cochon d'Inde .....	27
2.3.3.2- Activité de la lipoprotéine lipase .....	28
2.3.3.3- Particularité du ratio LDL/HDL.....	28
2.4- Stockage et déstockage des nutriments.....	29

2.4.1- Importance de la balance insuline/glucagon .....	29
2.4.2- Utilisation et stockage du glucose.....	30
2.4.3- Utilisation des acides aminés .....	31
2.4.4- Les acides gras, forme principale de stockage de l'énergie.....	31
2.4.5- Utilisation des corps cétoniques.....	32
III- Homéostasie et homéorhèse.....	32
3.1- Régulation à court terme .....	32
3.1.1- Utilisation des nutriments au moment du repas .....	32
3.1.1.1- Transformation du glucose en glycogène .....	33
3.1.1.2- Conversion du glucose en acide gras, une étape irréversible.....	34
3.1.1.3- Transport et stockage .....	34
3.1.1.4- Absorption et utilisation des acides aminés .....	34
3.1.2- Utilisation des nutriments entre les repas .....	34
3.2- Influence d'un jeûne de longue durée .....	36
3.2.1- Synthèse des corps cétoniques .....	36
3.2.2- Influence du jeûne sur la production des VLDL.....	37
3.2.3- Mobilisation des triglycérides stockés dans les adipocytes .....	37
Partie II : LA LIPIDOSE HEPATIQUE .....	39
I- Les cas cliniques décrits dans la littérature .....	39
II- Description de la pathogénie de la lipidose hépatique grâce aux travaux expérimentaux .....	40
2.1- Modifications du métabolisme lipidique .....	41
2.1.1- Les lipides plasmatiques .....	41
2.1.2- Les lipides hépatiques .....	43
2.2- Bilan du stockage des triglycérides chez les cochons d'Inde par rapport au rat.....	43
III- Influence de la ration .....	44
3.1- Des différences selon le type d'acide gras .....	45
3.2- Alimentation avec une diminution des glucides .....	47

3.2.1- Une augmentation des hépatocytes et des corps cétoniques circulants .....	47
3.2.2- Différences observées selon le type de glucides dans l'alimentation .....	49
3.3- Rôle des fibres solubles .....	53
3.3.1- Réaction générale à l'ingestion de fibres solubles .....	54
3.3.2- Des réponses différentes selon le type et la concentration en fibre soluble.....	56
3.3.3- Des réponses légèrement différentes entre les mâles et les femelles.....	57
3.4- Rôle de la vitamine C.....	58
3.4.1- Comment la vitamine C intervient dans le métabolisme des lipides .....	58
3.4.2- Augmentation du stress oxydatif .....	60
3.4.3- Action sur le foie.....	61
3.4.4- Action sur les transporteurs de la vitamine C au niveau hépatique .....	64
3.4.5- Risque de stéatose lors de l'oxydation de solution multi vitaminique.....	64
3.5- Les antioxydants .....	65
3.5.1- Supplémentation en Vitamine E ou l' $\alpha$ -tocophérol .....	65
3.5.2- Effets de la carence en méthionine et en choline.....	65
3.5.3- Action des caroténoïdes : exemple de la lutéine.....	66
IV- Influence de l'animal .....	67
4.1- Lien entre l'état d'embonpoint de l'animal et le développement de la stéatose.....	67
4.2- Action de l'augmentation de l'exercice .....	67
4.4- Différences entre les mâles et femelles.....	67
V- Chez l'homme utilisation de traitement médicamenteux.....	68
 Partie III : ASPECTS PRATIQUES .....	 69
I- Mise en évidence d'une lipidose hépatique chez un cochon d'Inde en clinique vétérinaire .....	69
1.1- Paramètres biochimiques .....	69
1.2- Radiographie .....	71
1.3- Echographie .....	71
1.4- Cytologie hépatique .....	71

1.5- Examen histologique.....	72
1.5- Autopsie .....	75
II- Alimentation du Cochon d'Inde .....	76
2.1- Particularités alimentaires .....	76
2.1.1- Particularités biologiques.....	76
2.1.2- Particularités physiologiques .....	77
2.1.2.1- Le tube digestif .....	77
2.1.2.2- La coprophagie.....	77
2.2- Besoin énergétique.....	77
2.3- Autres besoins .....	78
2.3.1- Lipides.....	78
2.3.2- Glucides .....	78
2.3.3- Protéines.....	78
2.3.4- Minéraux .....	79
2.3.5- Vitamines .....	79
2.4- Bilan : la ration alimentaire du cochon d'Inde.....	80
III- Gestion de la réalimentation .....	81
3.1- Les modalités de l'alimentation assistée.....	81
3.2- Aliments disponibles.....	81
3.2.1- Oxbow animal health – Critical care et Critical care fine grind® .....	82
3.2.2- Laferber's Emerald Herbivore® .....	83
3.2.3- Supreme Science Recovery® et Recovery Plus® .....	83
3.2.4- Autres possibilités .....	84
3.2.5- Complémentation en vitamine C .....	84
IV- Les méthodes de réalimentation assistée .....	85
4.1- Gavage à la seringue .....	85
4.1.1- Matériel .....	85
4.1.2- Réalisation du gavage .....	85
4.1.3- Complications possible .....	86

4.2- Pose d'une sonde nasogastrique.....	86
4.2.1- Mise en place de la sonde .....	86
4.2.2- Utilisation de la sonde.....	87
4.2.3- Avantages et inconvénients.....	88
4.3- Pose d'une sonde d'oesophagostomie .....	88
4.3.1- Pose de la sonde d'oesophagostomie .....	89
4.3.2- Utilisation de la sonde.....	90
4.4- Pose d'une sonde de gastrotomie.....	90
4.4.1- Pose d'une sonde de gastrotomie .....	90
4.4.2- Utilisation de la sonde de gastrotomie .....	91
4.4.3- Avantages et inconvénients.....	91
Conclusion.....	93
Bibliographie.....	95
Annexes.....	104

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## Liste des Figures

Figure I : Schéma du foie du cochon d'Inde. D'après [76].	21
Figure II : Schéma d'un lobule hépatique.	22
Figure III : Métabolisme hépatique des triglycérides. D'après [45].	24
Figure IV : Schéma de la synthèse du cholestérol et de son utilisation.	25
Figure V : Métabolisme des VLDL. D'après [46].	27
Figure VI : Influence de la présence d'insuline sur le métabolisme des glucides et lipides. D'après [51].	30
Figure VII : Schéma montrant l'utilisation et le stockage du glucose.	30
Figure VIII : Métabolisme hépatique des acides gras.	32
Figure IX : Schéma général des mouvements des nutriments pendant la phase d'absorption [50].	33
Figure X : Action du peptide insulino-tropique dépendant du glucose (GIP) sur la sécrétion d'insuline.	33
Figure XI : Schéma général des mouvements des nutriments lors du jeûne [50].	35
Figure XII : Régulation de la libération et du stockage du glucose via la phosphorylation des enzymes. D'après [50].	35
Figure XIII : Schéma général des mouvements des nutriments lors d'un jeûne prolongé. D'après [50].	36
Figure XIV : Synthèse des corps cétoniques. D'après [50].	37
Figure XV : Schéma général du développement de la lipodose hépatique.	41
Figure XVI : Modification du métabolisme des lipoprotéines lors de l'apport d'acides gras polyinsaturés par l'alimentation.	46
Figure XVII : Modification du métabolisme des lipoprotéines lors de l'apport d'acides gras saturés par l'alimentation.	46
Figure XVIII : Modification métabolique des lipoprotéines par l'apport de glucides cytoplasmiques.	51
Figure XIX : Modification du métabolisme hépatique par l'apport de glucides cytoplasmiques.	52
Figure XX : Modification métabolique des lipoprotéines générée par l'apport de glucides complexes.	52

Figure XXI : Modification du métabolisme hépatique par l'apport de glucides complexes. ...	53
Figure XXII : Modification du cycle du cholestérol par l'apport de fibres solubles dans la ration.....	54
Figure XXIII : Influence des fibres solubles sur le métabolisme hépatique. ....	55
Figure XXIV : Influence des fibres solubles sur le métabolisme des lipoprotéines. ....	56
Figure XXV : Développement d'une inflammation à bas bruit lors d'une augmentation de la lipolyse. D'après [40]......	59
Figure XXVI : Effet supposé de la carence en vitamine C. D'après [40]......	60
Figure XXVII : Modification du métabolisme lipidique lors d'une carence en vitamine C....	62
Figure XXVIII : Modification du métabolisme des lipoprotéines lors d'une carence en vitamine C. ....	63
Figure XXIX : La carence en vitamine C favorise la formation des triglycérides.....	63
Figure XXX : Evolution histologique de la stéatose hépatique [7]......	72
Figure XXXI : Photographies de foies de cochon d'Inde à l'autopsie et images histologiques correspondantes. D'après [92]......	76
Figure XXXII : Radiographie permettant de contrôler la mise en place d'une sonde nasogastrique, chez un cochon d'Inde [14]......	87
Figure XXXIII : Schéma de la pose d'une sonde d'oesophagostomie chez le chat [89]......	89

## Liste des Tableaux

Tableau I : Caractéristiques des apolipoprotéines. D’après [46].	26
Tableau II : Concentrations plasmatiques en cholestérol total, en triglycérides, en LDL lié au cholestérol et en acides gras observées chez les cochons d’Inde dans l’étude de Yang <i>et al.</i> (2011).	42
Tableau III : Composition des régimes utilisés dans les différents travaux de recherche	50
Tableau IV : Modifications des concentrations des lipides et des lipoprotéines lors d’apport de fibres solubles dans la ration.	55
Tableau V : Liste non exhaustive de traitements contre le développement de la stéatose hépatique non alcoolique utilisés chez l’homme et testés sur le cochon d’Inde.	68
Tableau VI : Valeurs usuelles des paramètres hépatiques chez le cochon d’Inde, d’après [12] [13] [78].	70
Tableau VII : « NAFLD activity score » ou score des stéatoses hépatiques non alcooliques [52]	74
Tableau VIII : Système simplifié pour scorer la stéatose hépatique, d’après [65].	75
Tableau IX : Besoin énergétique du cochon d’Inde en fonction du stade physiologique. D’après [70] [44].	78
Tableau X : Apport en minéraux de la ration. D’après [67] [44].	79
Tableau XI : Apports recommandés en vitamines de la ration à l’entretien. D’après [67] [44].	80
Tableau XII : Dose de poudre sèche à utiliser en fonction du poids du cochon d’Inde. D’après [104].	82
Tableau XIII : Quantité de mélange d’Emeraid® Herbivore à administrer à chaque repas. D’après [102].	83
Tableau XIV : Composition analytique des différents aliments de réalimentation	85
Tableau XV : Résumé des possibilités d’alimentation assistée par sonde, chez le cochon d’Inde	91

## Liste des annexes

Annexe 1 : Grille permettant d’évaluer le score corporel du cochon d’Inde [107].	104
Annexe 2 : Liste des ingrédients des aliments de réalimentation. D’après	106



## Liste des abréviations

- ACAT : Acyl-CoA cholestérol acyltransférase
- ACC : Acétyl-CoA carboxylase
- ALAT : Alanine aminotransférase
- AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
- ASAT : Aspartate aminotransférase
- C7h : Cholestérol 7- $\alpha$ -hydroxylase
- CCK : Cholécystokinine
- CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol
- CK : Créatine kinase
- CPT-1 : Carnitine palmitoyltransferase-1
- CYP : Cytochrome P450
- DGAT : Acyl CoA :diacylglycerol acyltransferase
- GGT : Gamma glutamyltransferase
- GIP : Peptide insulinothrique dépendant du glucose
- HDL : Lipoprotéine de haute densité
- HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-CoA
- HSL : Lipase hormonosensible
- LCAT : Lécithine-cholestérol acyltransferase
- LDH : Lactate déshydrogénase
- LDL : Lipoprotéine de faible densité
- LPL : Lipoprotéine lipase
- MS : Matière sèche
- MTPP : Protéine microsomale de transfert des triglycérides
- NAFLD : Stéatose hépatique non alcoolique
- PAL : Phosphatase alcaline
- PPAR $\alpha$  : Récepteur  $\alpha$  activé par les proliférateurs de peroxyosomes
- SAME : S-adénosyl-méthionine
- SVCT : Transporteur sodium dépendant de la vitamine C
- VLDL : Lipoprotéine de très faible densité



## Introduction

Le cochon d'Inde est un nouvel animal de compagnie de plus en plus rencontré dans les salles de consultation du vétérinaire. Les petits mammifères de compagnie sont 2,8 millions dans les foyers français selon une étude de FACCO/TNS SOFRES de 2014 [103]. Ils sont pourtant peu médicalisés et viennent souvent déjà malades en consultation et en ayant eu un environnement de vie parfois inadapté.

La lipidose hépatique est un désordre au niveau du stockage des lipides. Quand le tissu adipeux stocke trop de graisse, cela gêne le fonctionnement hépatique. Si un cobaye est en hypoglycémie parce qu'il est en anorexie, quelle qu'en soit la raison, la lipolyse libère des acides gras qui ne peuvent pas tous être utilisés par le foie pour produire de l'énergie, à cause du déficit en énergie car l'acétyl-CoA ne peut être utilisé dans le cycle de Krebs par défaut d'acide oxaloacétique formé. Cet excès d'acétyl-CoA génère des corps cétoniques qui, en se retrouvant dans le sang en trop grande quantité, provoquent une acidocétose. Lorsque l'animal est obèse, les lipides s'accumulent dans le foie et provoquent sa dégénérescence. Cela empêche le foie de jouer son rôle de synthèse et de détoxification du sang. Ce phénomène de lipidose est assez commune chez les petits mammifères (rongeurs, lapin, hérisson) et est observé chez le chat en surpoids à la suite d'une anorexie.

Lors de la présentation d'un cochon d'Inde malade en consultation, il est souvent déjà en anorexie depuis plusieurs heures. L'apparition de la lipidose se fait dans les 48 heures suivant une anorexie. Si cette affection n'est pas prise en charge rapidement, elle peut conduire à la mort de l'animal. Il faut donc inverser la balance énergétique tout en trouvant la cause de l'anorexie afin de la traiter. L'alimentation assistée devra être prolongée jusqu'au retour à une prise alimentaire spontanée et un équilibre « lipidique » normal [12].

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les connaissances de cette maladie chez le cochon d'Inde, puis de présenter la prise en charge à adopter par les vétérinaires pour soigner un cochon d'Inde anorexique.



# Partie I : RAPPELS DE PHYSIOLOGIE

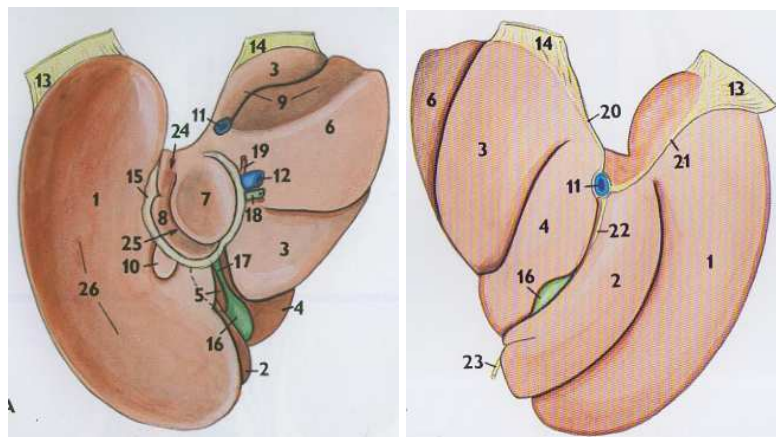
## I- Anatomie du foie chez le Cobaye

Le foie prend place juste derrière le diaphragme et occupe la plus grande place de la région sous-costale droite et dépasse légèrement le cercle de l'hypochondre.

Il est uniformément brun rouge mais la couleur peut varier entre les individus. Il est composé de six lobes avec des lobes gauches plus développés que ceux de droite. Il y a une indépendance d'irrigation et de drainage de chaque lobe : lobe latéral gauche, lobe médial gauche, lobe carré, lobe médial droit, lobe latéral droit, lobe caudal. Ce dernier est constitué d'un processus caudal et d'un processus papillaire (voir figure I) [76] [78].

Chez le cobaye adulte, son poids moyen est de 30 g, pour des dimensions d'environ 8,5 cm de large par 6 cm de long et 0,5 cm d'épaisseur [34].

La vésicule biliaire est assez volumineuse, on la retrouve sur la face postérieure du foie, soudée au parenchyme hépatique. Le canal cystique est rejoint par plusieurs canaux biliaires pour former le canal cholédoque, qui s'ouvre sur le duodénum, près du pylore.



**Figure I** : Schéma du foie du cochon d'Inde. D'après [76].

A gauche face viscérale, à droite face diaphragmatique du foie du cochon d'Inde.

- (1) Lobe latéral gauche, (2) Lobe médial gauche, (3) Lobe latéral droit, (4) Lobe médial droit, (5) Lobe carré, (6), (7) et (8) Lobe caudé, (9) Empreinte du rein, (10) Lingula lobe gauche, (11) Veine cave caudale, (12) Veine porte, (13) Ligament triangulaire gauche, (14) Ligament triangulaire droit, (15) Petit omentum, (16) Vésicule biliaire, (17) Canal cystique, (18) Canal cholédoque, (19) Artère hépatique, (20) Ligament coronaire droit, (21) Ligament coronaire gauche, (22) Ligament falciforme, (23) Ligament rond hépatique, (24) Empreinte de l'œsophage, (25) Empreinte de la courbure du ventricule inférieur (26) Empreinte de l'estomac.

## II- Le métabolisme énergétique

La physiologie hépatique n'ayant pas été détaillée chez le cochon d'Inde, je vais donc m'appuyer sur la physiologie du foie chez les mammifères et insérer les particularités trouvées au fil de mes recherches.

Le foie est composé d'unités fonctionnelles les lobules hépatiques, au centre on trouve la veine centrale, des travées d'hépatocytes et aux extrémités on retrouve la triade portale,

composée de la veine porte, de l'artère hépatique et de canalicule biliaire (voir figure II). Entre chaque rangée d'hépatocytes circule la bile en formation.

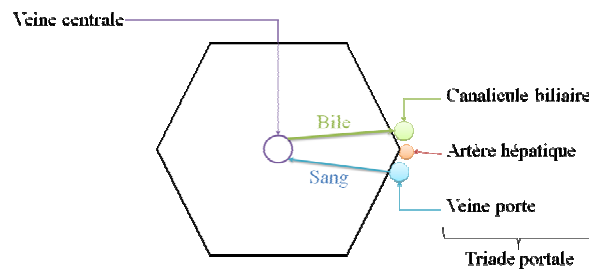


Figure II : Schéma d'un lobule hépatique.

## 2.1- La digestion

### 2.1.1- Digestion et absorption des lipides

Chez les herbivores, les lipides ne sont pas une composante majeure de leur alimentation, pourtant ils sont capables d'en digérer et d'en absorber une quantité élevée.

Comme les lipides sont des molécules hydrophobes, l'organisme a besoin d'agents de détersion pour les émulsifier ou les dissoudre. Les lipides apportés par l'alimentation sont principalement des triglycérides, mais aussi du cholestérol, des esters de cholestérol et des phospholipides. Des lipides solubles, les vitamines A, D, E et K sont aussi apportés par l'alimentation.

L'assimilation des lipides se fait en quatre phases :

- **L'émulsification** qui réduit les lipides en petites gouttelettes dont la taille permet une stabilité dans l'eau. Dans l'estomac, les mouvements de brassage permettent l'écrasement des lipides et leur agrégation sous forme de globule gras. Dans le duodénum, il y a mise en contact avec la bile, les sels biliaires entourent ces gouttelettes permettant l'action des enzymes de la digestion.

- **L'hydrolyse des lipides** se passe dans le jéjunum : les lipases et co-lipases hydrolysent les triglycérides en acides gras libres et en monoglycérides. Les cholestérols estérifiés et phospholipases génèrent des acides gras non estérifiés, du cholestérol et des lysophospholipides. Les acides gras sont libérés dans l'intestin et la digestion de la gouttelette lipidique permet la formation de micelle.

- **La formation de micelles** est possible par l'assemblage des produits de l'hydrolyse des lipides (acides gras et monoglycérides) au centre, avec les sels biliaires et des phospholipides en périphérie. Leur petite taille permet leur absorption.

- **L'absorption** de ces micelles solubles est alors possible par transport direct. Les sels biliaires ne passent pas la membrane des entérocytes.

Dans l'iléon la réabsorption des sels biliaires se fait grâce à des co-transporteurs dépendants du sodium, ils rejoignent ensuite le foie pour être recyclés.

Après absorption dans les entérocytes, les lipides sont re-estérifiés en triglycérides et phospholipides, puis empaquetés avec le cholestérol et des protéines en chylomicrons. Au centre de ces chylomicrons, on retrouve le cholestérol estérifié et les triglycérides, en surface, des phospholipides et le cholestérol libre. Ces chylomicrons sont excrétés par la face basolatérale de l'entérocyte dans l'espace intercellulaire (ils sont de trop grande taille pour

passer dans les capillaires intestinaux), ils sont ensuite transportés par la lymphe qui se jette dans la veine cave, ils rejoignent donc en partie la circulation sanguine. Lors de l'absorption d'un repas riche en lipides, la lymphe devient laiteuse, du fait de la présence des chylomicrons. Au niveau du plasma, on observe une lipémie postprandiale physiologique qui disparaît une à deux heures après la digestion [50].

### **2.1.2- Digestion fermentaire**

Chez les herbivores monogastriques comme le cobaye, le colon et le caecum ont une importance non négligeable dans la digestion : ils permettent la réabsorption d'une partie des fluides et des électrolytes et la digestion fermentaire. Il y a un lien fort entre la fermentation et l'absorption : une perturbation dans la fermentation peut engendrer des anomalies d'absorption et vice versa. Pour un bon fonctionnement du caecum et du colon, il faut un apport de substrats, un pH qui reste stable, des conditions d'anaérobiose (car la flore bactérienne est principalement anaérobie), une flore stable et l'élimination régulière des produits résiduels de la fermentation [50].

Le passage par l'estomac des particules végétales permet, grâce au trempage et à l'acidité du milieu, de les rendre plus aptes à l'attaque par les bactéries. Chez les mammifères non herbivores, les glucides cytoplasmiques sont normalement absorbés avant d'arriver au caecum et la digestion des fibres est peu efficace. Chez certains herbivores, notamment le cochon d'Inde et le cheval, la digestion de la majorité des glucides cytoplasmiques (glucose, fructose...) se fait avant l'arrivée au caecum alors que les fibres rejoignent le colon pour être fermentées [50].

Après ingestion, la vidange gastrique se fait au bout de deux heures, puis le bol alimentaire transite dans l'intestin avant d'arriver dans le caecum où débute la production des acides gras volatils. La durée du transit gastro-intestinal est de 20 heures en moyenne (8-30 heures) et passe à 66 heures si on tient compte de la coprophagie [78].

## **2.2- Métabolisme hépatique**

### **2.2.1- Utilisation et transformation des nutriments**

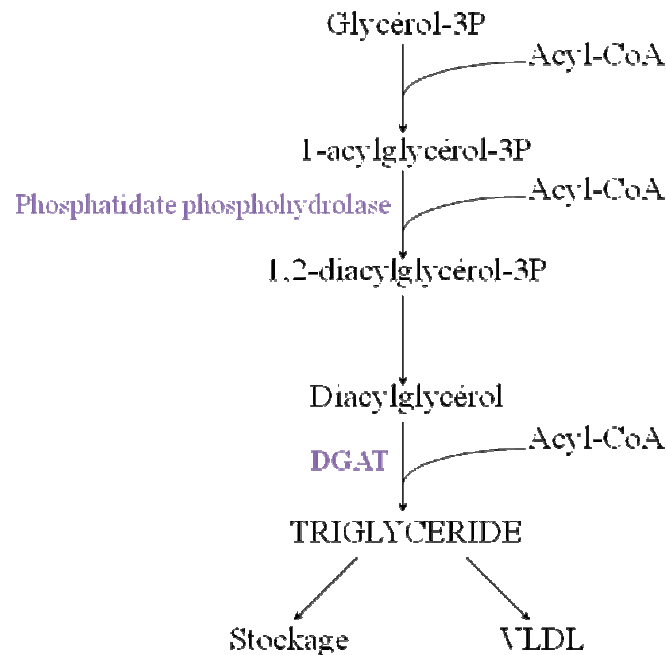
#### ***2.2.1.1- Métabolisme des triglycérides***

Les triglycérides peuvent être apportés par l'alimentation ou synthétisés par l'organisme. La plupart des cellules peuvent produire des triglycérides mais c'est principalement le foie qui gère leur synthèse et leur stockage. Ils peuvent aussi être synthétisés dans le tissu adipeux, l'intestin et les glandes mammaires.

Les concentrations en triglycérides dans le plasma et le foie dépendent de leur synthèse hépatique, de la sécrétion de triglycérides liés aux lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de la lipolyse. Les triglycérides sont composés de trois acides gras liés à une molécule de glycérol par des liaisons ester.

Le point de départ de la synthèse de triglycérides est une molécule de glycérol estérifiée à deux molécules d'acide gras pour former du diacylglycérol, cette étape est catalysée par la phosphatidate phosphohydrolase qui est une étape limitante. Puis l'ajout d'un nouvel acyl-CoA permet la formation de triglycéride. Cette étape est catalysée par l'Acyl

CoA : diacylglycerol acyl-tranferase (DGAT) qui est l'étape commune finale et limitante de la biosynthèse de triglycérides (Voir figure III) [45] [46].



**Figure III** : Métabolisme hépatique des triglycérides. D'après [45].

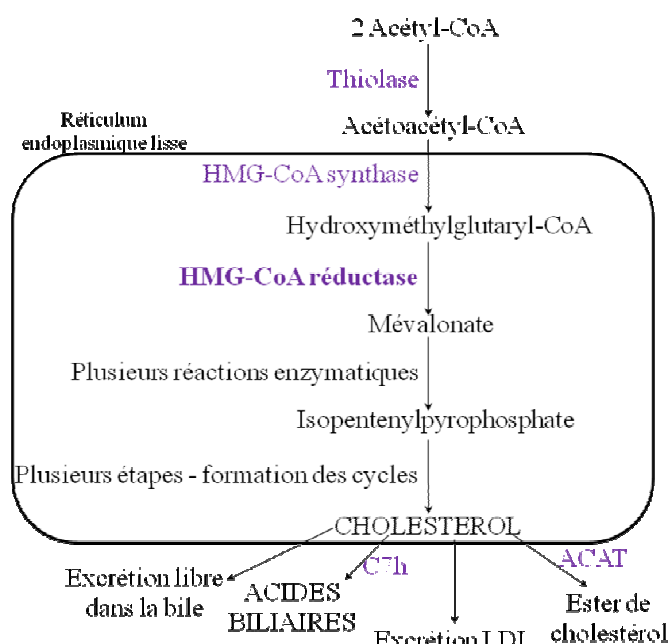
Les acides gras libres sont une composante importante des lipides plasmatiques. Ils sont relargués lors de la lipolyse du tissu adipeux. Une augmentation des triglycérides dans le plasma est directement associée à l'augmentation d'acides gras libres dans le plasma. Les acides gras libres stimulent la production et l'excrétion de VLDL hépatique. On a donc un équilibre entre la synthèse de triglycérides et l'excrétion de triglycérides liés aux VLDL [46].

### 2.2.1.2- Métabolisme du cholestérol

Le cholestérol est le précurseur des acides biliaires, des hormones stéroïdes et de la vitamine D. Il fait aussi partie des constituants des membranes cellulaires et des micelles qui permettent l'assimilation des lipides alimentaires. Le cholestérol peut être apporté par l'alimentation ou être synthétisé par le foie. Ici, nous nous intéresserons uniquement à la partie « hépatique » du métabolisme du cholestérol.

Le substrat de départ pour la synthèse de cholestérol est l'acétyl-CoA et la synthèse se déroule dans le cytoplasme des hépatocytes (voir figure IV). L'hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase est l'enzyme permettant la régulation de cette synthèse, son fonctionnement n'est pas encore bien compris. Une augmentation d'apport exogène de cholestérol engendre une diminution de sa synthèse en diminuant la synthèse d'HMG-CoA réductase. Ce qui prédomine dans la régulation de l'HMG-CoA réductase est la concentration intracellulaire en adénosine monophosphate cyclique (AMPc). En effet, la forme active de l'HMG-CoA réductase est la forme déphosphorylée et l'AMPc entre en jeu dans la phosphorylation de l'HMG-CoA réductase, donc son inactivation. La concentration intracellulaire en AMPc augmente quand la concentration plasmatique en glucagon augmente. La synthèse de cholestérol augmente quand la concentration plasmatique en insuline augmente et diminue quand la concentration plasmatique en glucagon augmente [46].





**Figure IV** : Schéma de la synthèse du cholestérol et de son utilisation.

Une fois produit, le cholestérol est excrété en prenant part à la formation des VLDL principalement, et est sécrété dans les canalicules biliaires pour former une partie de la bile. Il est ensuite soit transformé en acides biliaires grâce à la cholestérol 7- $\alpha$ -hydroxylase (C7h), soit participe à la formation d'esters de cholestérol par l'intermédiaire de l'acyl-CoA cholestérol acyltransferase (ACAT) [46].

La synthèse du cholestérol géré par l'HMG-CoA réductase et l'enzyme permettant l'utilisation du cholestérol pour la formation des acides biliaires, se situent toutes les deux dans le réticulum endoplasmique. Les molécules de cholestérol nouvellement synthétisées peuvent donc être directement dégradées en acides biliaires, mais il existe un feed-back négatif des acides biliaires sur la C7h. Quand les acides biliaires sont présents en grande quantité, ils agissent sur la C7h pour diminuer leur synthèse [46].

Dans le foie, le cholestérol a donc plusieurs devenirs : il peut être catabolisé en acides biliaires sous l'action de la C7h, être excrété directement dans la bile, servir à la formation des lipoprotéines excrétées dans le plasma, et être stocké dans le foie sous forme d'acides gras libres après estérification par l'ACAT [85].

### 2.2.2- Sécrétion biliaire

La sécrétion de la bile par le foie est une étape importante dans la digestion et l'absorption des graisses. La bile est constituée de phospholipides, de cholestérol et d'acides biliaires.

Les acides biliaires sont produits dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes à partir du cholestérol, ils sont ensuite excrétés avec du cholestérol et des phospholipides dans les canalicules biliaires. Les acides biliaires émulsifient les lipides provenant de l'alimentation et solubilisent les produits de la digestion des lipides. Durant la progression dans les canalicules biliaires, la bile s'enrichit en eau, en sodium, en électrolytes,

en bicarbonates et en bilirubine. Chez le cochon d'Inde, la bile est excrétée de façon continue, le stockage dans la vésicule biliaire est peu important car le sphincter d'Oddi est peu fonctionnel [78] [50].

La libération de la bile est possible grâce à la stimulation des cellules endocrines intestinales du duodénum par le bol alimentaire. Cette stimulation engendre la libération de cholécystokinine (CCK) permettant la relaxation du sphincter d'Oddi et la contraction de la vésicule biliaire. La bile circule ensuite dans le jéjunum où elle sert à la digestion et l'absorption des graisses. La majorité de ces sels biliaires est ensuite réabsorbée dans l'iléon (le restant est éliminé dans les fèces), le transport se fait dans la veine porte hépatique pour rejoindre le foie. La contraction de la vésicule biliaire et la réabsorption de la bile assure un feed-back positif sur sa formation. On a donc une synthèse rapide des acides biliaires quand le sphincter d'Oddi est ouvert et que la vésicule biliaire est contractée. Une fois les lipides alimentaires absorbés, il y a un arrêt de la production de la CCK qui engendre la fermeture du sphincter d'Oddi, la synthèse de la bile diminue car elle est moins stimulée [50].

Ce cycle limite le passage d'acides biliaires dans la veine cave et donc dans la circulation systémique.

## 2.3- Transport sanguin

### 2.3.1- Rôle et métabolisme des lipoprotéines de haute densité

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) transportent le cholestérol depuis les tissus périphériques vers le foie [50]. Elles sont synthétisées par le foie et l'intestin.

La conversion du cholestérol en cholestérol estérifié dans les HDL permet la création d'un gradient favorable au transfert du cholestérol de la cellule, où le cholestérol est stocké, vers les HDL qui passent ensuite dans la circulation. Les HDL sont captés par le foie où ses composants peuvent être utilisés dans les hépatocytes, le cholestérol pour la formation des acides biliaires et les autres composants pour la formation de VLDL [50] [46].

Les HDL permettent aussi le stockage et le transport des apolipoprotéines. Plusieurs types d'apolipoprotéines existent selon la localisation de leur synthèse et le type de lipoprotéine qu'elles intègrent (voir tableau I).

**Tableau I** : Caractéristiques des apolipoprotéines. D'après [46].

(VLDL : Lipoprotéine de très faible densité; LDL : Lipoprotéine de faible densité; HDL : Lipoprotéine de haute densité)

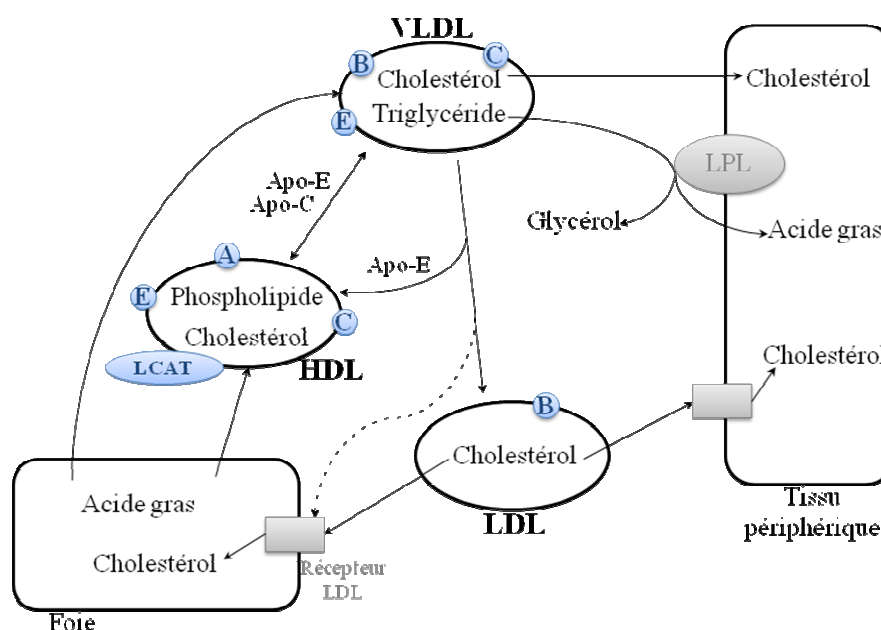
Classe d'apolipoprotéine	Organe de synthèse	Lipoprotéine	Remarque
<b>A</b>	Intestin	Chylomicrons, HDL	
<b>B<sub>48</sub></b>	Intestin	Chylomicrons	
<b>B<sub>100</sub></b>	Foie	VLDL, LDL	Se lie au récepteur LDL
<b>C</b>	Foie	VLDL, LDL, HDL, chylomicrons	Active la lipoprotéine lipase
<b>E</b>	Foie	VLDL, LDL, HDL, chylomicrons	Se lie aux récepteurs des LDL et chylomicron

### 2.3.2- Métabolisme des lipoprotéines de très faible densité

Le transport des triglycérides est réalisé grâce au VLDL pour le stockage des acides gras dans le tissu adipeux et les muscles.

Les VLDL sont produites par le foie à partir des acides gras.

Le transfert des triglycérides depuis les VLDL vers le tissu adipeux se fait grâce à la lipoprotéine lipase (LPL). Cette enzyme se trouve à la surface des capillaires sanguins. Lors de son activation, elle capte les VLDL, catalyse l'hydrolyse des triglycérides et assure le transfert des acides gras au tissu adjacent. Les VLDL sont ainsi transformées en VLDL matures puis en lipoprotéines de faible densité (LDL) au fur et à mesure de la perte des triglycérides et de la perte des apolipoprotéines qui sont captées par les HDL (voir figure V) [85]. Au niveau du foie, c'est la lipase hépatique qui permet la transformation des triglycérides, contenus dans les VLDL ou les HDL, en acide gras [50] [46].



**Figure V** : Métabolisme des VLDL. D'après [46].

Une partie des HDL produites par le foie sont rapidement transformées en VLDL, l'autre partie sert au transport depuis les tissus périphériques. La plupart des VLDL sont transformées en LDL en redistribuant le cholestérol et les triglycérides aux tissus périphériques. Un faible part (ligne pointillée) rejoint directement le foie.

Dans les lipoprotéines, le cholestérol est principalement sous forme d'ester de cholestérol. La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), protéine plasmatique, permet le transfert des esters de cholestérol entre les différentes lipoprotéines. La concentration en ester de cholestérol augmente donc dans les VLDL par l'action de la CETP [46].

### 2.3.3 Particularité des transports sanguin chez le cochon d'Inde

#### 2.3.3.1- Particularité du transport et du stockage du cholestérol chez le cochon d'Inde

Chez la majorité des animaux, le transport sanguin du cholestérol depuis les tissus périphériques vers le foie est assuré principalement par les HDL car leur synthèse est plus

importante que celle des LDL. Comme l'homme, le cochon d'Inde transporte la majorité de son cholestérol circulant par les LDL puis les HDL puis, pour une faible part, les VLDL [19].

Les récepteurs du LDL, les apolipoprotéines B/E, ont donc un rôle central dans le métabolisme du cholestérol. L'expression du gène codant pour le récepteur du LDL bénéficie d'un feedback négatif fonction de la quantité de cholestérol hépatique. Quand la demande en cholestérol par l'organisme est importante, l'expression du gène augmente et, quand le cholestérol s'accumule dans les hépatocytes, elle diminue [19] [93] [90].

### **2.3.3.2- Activité de la lipoprotéine lipase**

La LPL permet le passage des triglycérides des chylomicrons ou VLDL vers les tissus, avec une prédominance pour le tissu adipeux.

Chez le cochon d'Inde, l'activité de la lipase hépatique est plus faible que celle de la lipoprotéine lipase [20]. De plus, les apolipoprotéines ont un effet inhibiteur sur les lipoprotéines lipases. Ces enzymes dérivent d'un ancêtre commun, leurs gènes ayant de fortes similarités, de même que celui de la lipase pancréatique. Yamada *et al.* (1979) ont d'abord pensé que la lipase hépatique n'était pas présente chez le cochon d'Inde, mais une étude de Heller (1983) a montré que l'activité de la lipase hépatique est augmentée avec un régime riche en cholestérol. Selon Yin *et al.* (1999), l'activité de la lipase hépatique est faible mais la lipoprotéine lipase est très active chez le cochon d'Inde [20].

### **2.3.3.3- Particularité du ratio LDL/HDL**

Les cobayes ont été choisis comme modèle animal expérimental sur la base de leur ressemblance à l'homme en ce qui concerne leur profil en lipoprotéines plasmatiques et le métabolisme des LDL. Comme les humains, les cobayes ont un rapport LDL/HDL élevé, supérieur à 2 [1].

Les cochons d'Inde sont sensibles à la teneur et à la composition en lipides de leur alimentation. La CETP permet le transfert des esters de cholestérol entre les HDL et les apolipoprotéines B pour faciliter le passage du cholestérol dans les hépatocytes. Cette étape se réalise plus facilement que dans d'autres espèces.

L'étude d'Abdel-Fattah *et al.* (1995) a montré qu'il n'y a pas de sécrétion directe de LDL depuis le foie chez le cochon d'Inde, leur présence dans la circulation sanguine provient de la transformation des VLDL en LDL. Cela pourrait être biaisé par le fait que, dans cette étude, la transformation des VLDL en LDL a été forcée par une inactivation des VLDL vis-à-vis des LPL et donc les VLDL se sont accumulées dans le plasma, leur seule possibilité étant d'être transformées en LDL. Mais d'autres études, sur d'autres espèces et avec d'autres méthodes, ont montré des résultats similaires, l'étude d'Arbeeny *et al.* (1992) chez des Hamsters et de Goldberg *et al.* (1988) chez des singes [1]. Il semble donc que la transformation des VLDL en LDL soit la voie prioritaire d'obtention des LDL.

Le cochon d'Inde et le rat n'ont pas les mêmes réponses métaboliques lorsqu'ils sont nourris avec un régime riche en lipides. Les différences se font principalement au niveau de la synthèse des triglycérides, de la sécrétion des VLDL et de la lipolyse.

Ainsi, chez le cochon d'Inde par rapport au rat, la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP) joue un rôle important dans la formation et la sécrétion des VLDL,

cette enzyme est responsable du transfert des triglycérides et des esters de cholestérol à travers le réticulum endoplasmique. L'activité de cette enzyme peut être contrôlée par la quantité en lipides alimentaires. L'augmentation de la concentration plasmatique en acides gras (qu'ils proviennent de l'alimentation ou de la lipolyse) stimule la production et l'excrétion des VLDL hépatiques [96].

## **2.4- Stockage et déstockage des nutriments**

L'apport de nutriments permettant la production d'énergie est soumis à une régulation grâce à plusieurs mécanismes : la balance insuline/glucagon, l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux central.

Dans l'organisme, l'énergie est utilisée sous forme d'ATP qui est majoritairement produite par le cycle de krebs à partir de glucose ou d'acides gras. La notion d'homéostasie, intervient ici en coordonnant le choix entre l'une et l'autre des deux sources, leurs stockages et leurs conversions afin de maintenir un apport constant d'énergie à l'organisme.

### **2.4.1- Importance de la balance insuline/glucagon**

L'insuline et le glucagon ont un rôle important dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Le premier site d'action du glucagon est le foie alors que l'insuline agit sur différents organes.

L'insuline est une hormone anabolisante, sécrétée par le pancréas lors de l'ingestion de glucides afin de stimuler la prise en charge et le stockage du glucose absorbé (voir figure VI). Dans le foie, le glucose subit la glycogénèse pour assurer son stockage sous forme de glycogène. Mais, lorsque cela est dépassée par un apport trop important de glucides, le glucose sert à la formation de triglycérides. Quand l'organisme a besoin d'énergie, le glucagon intervient, en stimulant la glycogénolyse, la néoglucogénèse et l'oxydation des acides gras afin de fournir de l'énergie à l'organisme.

Ces deux hormones ont aussi une action sur le métabolisme des lipides. Lorsque l'insuline est l'hormone dominante dans la circulation sanguine, la lipogénèse est stimulée et la lipogénolyse est diminuée (voir figure VI).

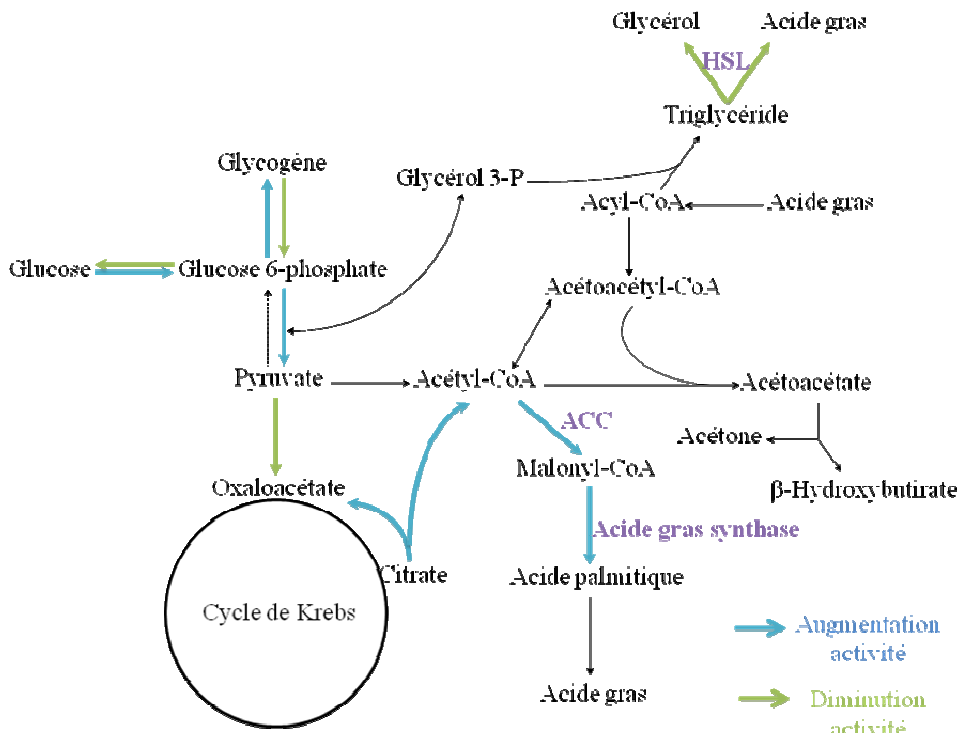


Figure VI : Influence de la présence d'insuline sur le métabolisme des glucides et lipides. D'après [51].  
(HSL : Hormone-sensitive lipase; ACC : Acétyl-CoA carboxylase)

#### 2.4.2- Utilisation et stockage du glucose

Le glucose est le principal nutriment pour la production d'énergie chez les omnivores monogastriques (voir figure VII). C'est en général le seul nutriment consommé par le système nerveux central pour son apport en énergie. Il est donc nécessaire chez l'ensemble des animaux et son apport au cerveau est indispensable.

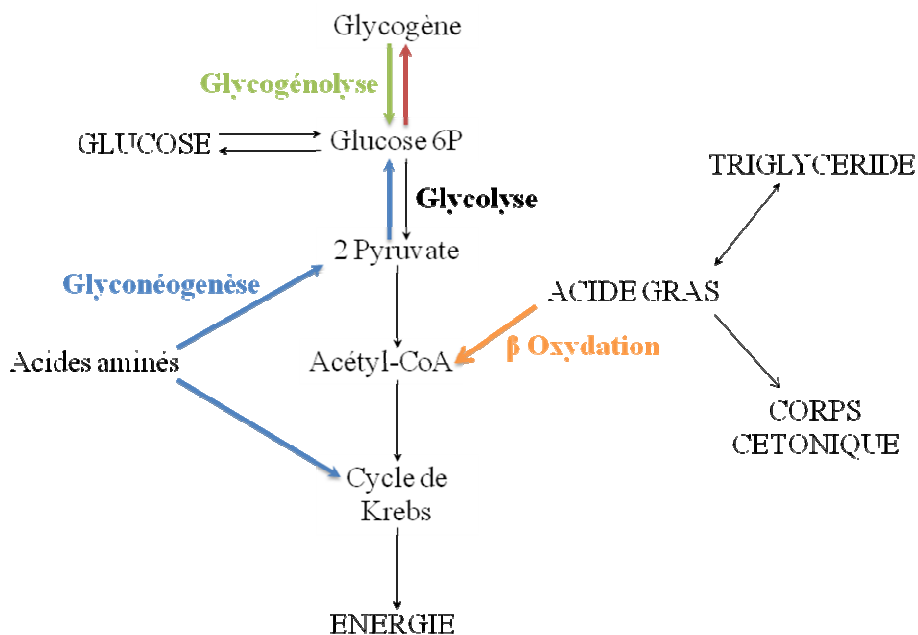


Figure VII : Schéma montrant l'utilisation et le stockage du glucose.

### **2.4.3- Utilisation des acides aminés**

Les acides aminés, en plus d'être les précurseurs pour la formation des protéines, peuvent être utilisés comme substrat pour la néoglucogenèse lorsque le glucose n'est pas disponible. Ils sont intégrés à différents niveaux du cycle de Krebs ou donnent du pyruvate afin de permettre la formation de glucose (voir figure VII). Il n'existe pas de stockage des acides aminés dans l'organisme. L'ingestion d'un repas riche en protéines stimule la sécrétion d'insuline et de glucagon, favorisant le transport des acides aminés vers les tissus. Le glucagon stimule la néoglucogenèse afin de limiter l'hypoglycémie générée par la sécrétion importante d'insuline.

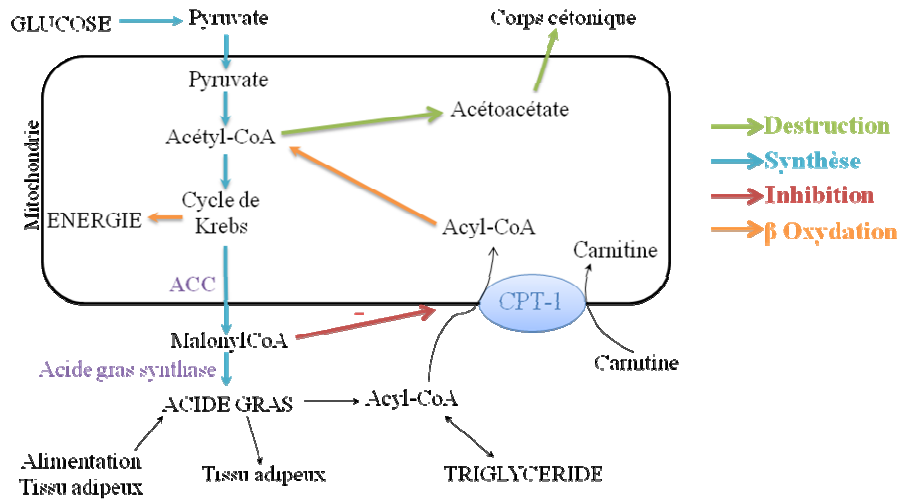
### **2.4.4- Les acides gras, forme principale de stockage de l'énergie**

Les acides gras sont stockés dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides. Cette forme de stockage est intéressante car ne prend pas beaucoup de place. Le seul problème est le caractère hydrophobe des triglycérides qui impose des moyens spécifiques de transport. De plus ils ne peuvent pas être transformés en glucose, mais peuvent l'être en corps cétoniques.

Les acides gras sont libérés depuis les triglycérides liés aux lipoprotéines, par l'action de la LPL. Dans le sang, les acides gras libres sont transportés conjointement à l'albumine puis libérés dans les hépatocytes et les myocytes pour leur prise en charge.

Le pool de triglycérides dans le foie dépend de l'équilibre entre leur synthèse, leur excrétion et leur utilisation pour la formation des acides gras. L'acétyl-CoA carboxylase (ACC) est l'enzyme permettant de réguler la synthèse des acides gras et l'oxydation de ces acides gras dans les mitochondries, elle joue donc un rôle important dans le stockage des triglycérides. Le malonyl-CoA, libéré lors de cette étape par l'ACC, est un substrat intervenant dans la synthèse des acides gras et dans la protection contre leur oxydation dans les mitochondries. Il permet aussi l'inhibition de la carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1) qui catalyse le transfert des acides gras dans les mitochondries via un co-transport avec la carnitine (voir figure VIII). La vitamine C joue aussi un rôle important car elle intervient au niveau de la synthèse de la carnitine [62].

La régulation de l'activité de l'ACC se fait via sa phosphorylation et sa déphosphorylation. Le glucagon l'active et la protéine kinase AMP dépendante l'inhibe.



**Figure VIII :** Métabolisme hépatique des acides gras.

Les flèches bleues représentent la synthèse des acides gras à partir du glucose. En orange est représenté la  $\beta$ -oxydation des acides gras, conduisant à la production d'énergie via le cycle de krebs ou à la transformation des acides gras en corps cétoniques (flèches vertes). La production de malonylCoA en grande quantité engendre une inhibition de la CPT-1.

#### 2.4.5- Utilisation des corps cétoniques

Les corps cétoniques (acétone, acétoacétate et  $\beta$ -hydroxybutyrate) ont des activités glucose-like, ils peuvent notamment passer la barrière hémato-méningé. Durant une longue période de jeûne, ils peuvent apporter de l'énergie au système nerveux central, mais une part de glucose reste nécessaire pour le système nerveux central.

Chez les herbivores, les corps cétoniques sont produits par le foie, le métabolisme des acides gras et la digestion fermentaire.

La présence de corps cétoniques à une concentration élevée dans le sérum est anormale et reflète un changement dans la régulation des sources d'énergie.

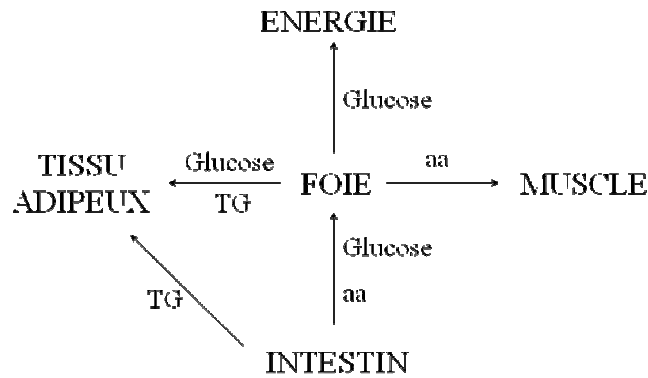
### III- Homéostasie et homéorhèse

#### 3.1- Régulation à court terme

##### 3.1.1- Utilisation des nutriments au moment du repas

Après le repas, le glucose est métabolisé par le foie. Il permet de fournir l'énergie nécessaire à l'organisme (voir figure IX).

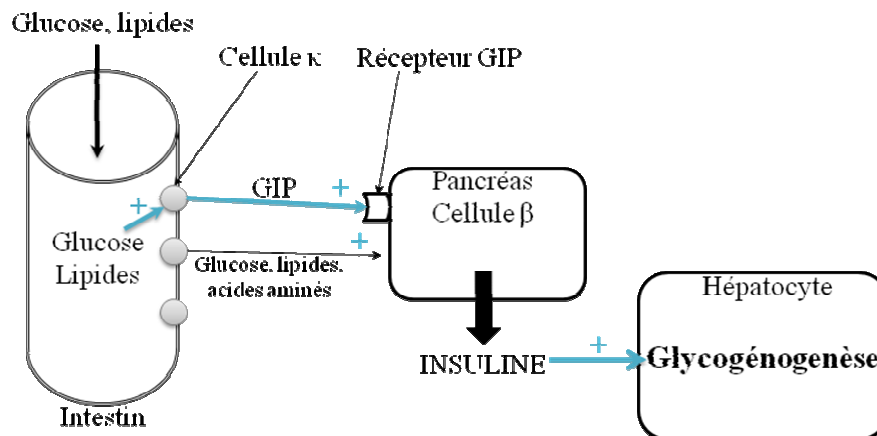




**Figure IX** : Schéma général des mouvements des nutriments pendant la phase d'absorption [50]. Le glucose sert principalement de source d'énergie. Les acides aminés (aa) et les triglycérides (TG) sont transportés vers les tissus où ils sont stockés.

### 3.1.1.1- Transformation du glucose en glycogène

Lors de l'ingestion d'un repas, la sécrétion d'insuline débute avant la phase maximale d'absorption du glucose. La sécrétion d'insuline est stimulée par des enzymes entériques et par le peptide insulinothépe dépendant du glucose (GIP). En période postprandiale, le glucose est transformé dans le foie en glycogène sous l'action de l'insuline (voir figure X).



**Figure X** : Action du peptide insulinothépe dépendant du glucose (GIP) sur la sécrétion d'insuline. Flèche bleue = stimulation

Le glucose reste stocké dans le foie pendant la digestion : ce processus permet une régulation rapide de la glycémie pendant le repas. La quantité de glucose pouvant être stockée est limitée à environ 10% du poids du foie. Lors de dépassement des capacités du foie et lorsque trop de molécules d'acétyl-CoA sont formées, ne pouvant servir dans le cycle de Krebs pour la formation d'énergie, d'autres mécanismes comme la synthèse d'acide gras prennent le relai.

### ***3.1.1.2- Conversion du glucose en acide gras, une étape irréversible***

La transformation du glucose en acides gras est réalisée dans le foie principalement mais peut aussi se faire directement dans le tissu adipeux. De nombreuses étapes de ce cycle se régulent par l'insuline.

L'apport de glucides par l'alimentation favorise la synthèse hépatique d'acide gras et inhibe la lipolyse depuis le tissu adipeux afin de maintenir stable les concentrations plasmatiques en acide gras.

La transformation du glucose en acide gras ne peut se faire que dans ce sens, car certaines étapes sont irréversibles, les acides gras formés ne pourront donc pas redonner directement du glucose. En effet, c'est le surplus d'acétyl-CoA qui sert à la formation d'acide gras, il ne peut cependant pas passer la membrane mitochondriale et sortir des mitochondries. C'est donc le citrate et le malonylCoA produits en grande quantité qui sont exportés et vont servir à la formation des acides gras dans le cytoplasme [50] [46]. Les acides gras peuvent être transformés en corps cétoniques dans le foie.

### ***3.1.1.3- Transport et stockage***

La stimulation de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux par l'insuline, pendant la digestion, génère un transfert important d'acides gras vers les tissus adipeux. Les chylomicrons transportant les triglycérides directement depuis l'intestin transfèrent également les acides gras dans le tissu adipeux sous l'influence de l'insuline.

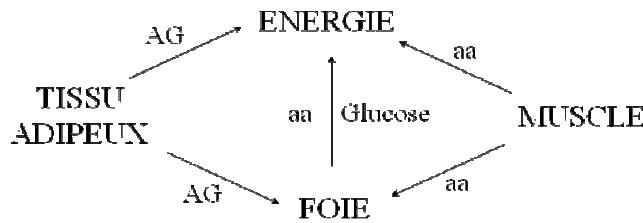
L'insuline joue un rôle important pendant cette phase. Elle stimule la prise en charge du glucose et des acides aminés circulants par les muscles et le foie dans le but de maintenir stable leur concentration plasmatique. La glycogénogenèse est aussi stimulée. Les cellules du tissu adipeux prennent aussi en charge du glucose qu'elles transforment en acide gras sous l'action de l'insuline. Les acides gras nouvellement synthétisés par le foie sont transportés par les VLDL dans le tissu adipeux. L'acétate provenant de la fermentation peut aussi être transformé en acide gras dans le tissu adipeux [50].

### ***3.1.1.4- Absorption et utilisation des acides aminés***

Après la digestion, les acides aminés sont transportés jusqu'au foie où une majorité est transformée en glucose et, en protéines. Une faible partie rejoint la circulation générale, ce qui permet de garder une concentration relativement stable en acides aminés circulants [50].

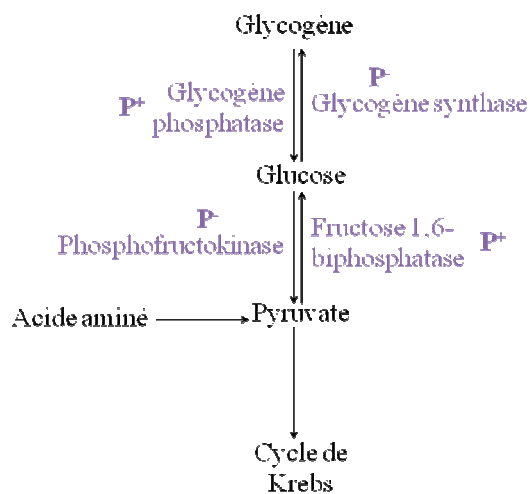
## **3.1.2- Utilisation des nutriments entre les repas**

Entre les repas, le schéma général des mouvements des nutriments est présenté dans la figure XI.



**Figure XI** : Schéma général des mouvements des nutriments lors du jeûne [50].

Pendant cette phase, le foie ne stocke pas de glucose mais l'utilise pour la production d'énergie. La concentration en glucose dans le sang diminue, ce qui fait que la concentration d'insuline diminue et celle du glucagon augmente. Quatre enzymes sont responsables de l'équilibre entre le stockage et la libération du glucose par les voies du glycogène et de la glycolyse/glycogénogenèse (voir figure XII) [50].



**Figure XII** : Régulation de la libération et du stockage du glucose via la phosphorylation des enzymes. D'après [50].

La formation du glucose est favorisée lorsque les enzymes sont phosphorylées ( $P^+$ ), alors que la glycogénogenèse est inhibée car les enzymes sont bloquées ( $P^-$ ) par la phosphorylation.

Sous l'action du glucagon, le glycogène est hydrolysé en glucose dans les hépatocytes et est sécrété dans le sang, permettant le maintien du taux de glucose sanguin. Le foie a une réserve de glycogène limitée, aussi la libération du glucose par cette voie, ne peut pas se faire sur une longue période.

La diminution de la sécrétion d'insuline induit la libération d'acides aminés par les tissus périphériques, y compris par les muscles, afin de soutenir le foie dans sa production de glucose via la néoglucogenèse.

Pendant cette phase, le tissu adipeux relargue des acides gras par l'action de la lipase hormonosensible (HSL) stimulée par le manque d'insuline. Comme les acides gras sont hydrophobes, le transport dans la circulation sanguine est assuré par leur liaison avec l'albumine, ils sont alors appelés des acides gras non estérifiés. Les acides gras non estérifiés, contrairement à ceux disponibles via les triglycérides dans les chylomicrons, sont directement utilisables pour produire de l'énergie dans les différents tissus mais ils rejoignent en général le foie pour être transformés en corps cétonique ou participer à la synthèse des VLDL [50].

### 3.2- Influence d'un jeûne de longue durée

Sur une longue période de jeûne, le tissu adipeux est principalement sollicité pour fournir de l'énergie (voir figure XIII).

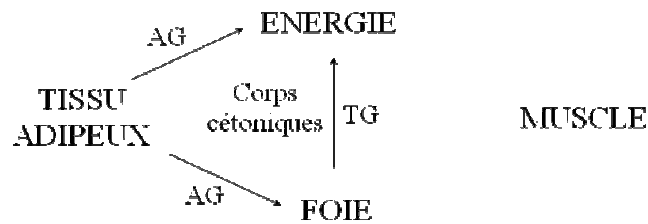


Figure XIII : Schéma général des mouvements des nutriments lors d'un jeûne prolongé. D'après [50].

Après une longue période de jeûne ou de malnutrition, quand l'ingestion de glucose est faible, l'utilisation des acides gras provenant du tissu adipeux permet de fournir de l'énergie.

Les acides gras non estérifiés, libérés par le tissu adipeux, sont captés par le foie soit grâce au co-transport avec l'albumine soit empaquetés dans les HDL. Une fois dans les hépatocytes, ils ont trois devenir : soit ils sont oxydés, soit ils permettent la production de triglycérides par estérification sur du glycérol, soit il y a formation de corps cétoniques [50].

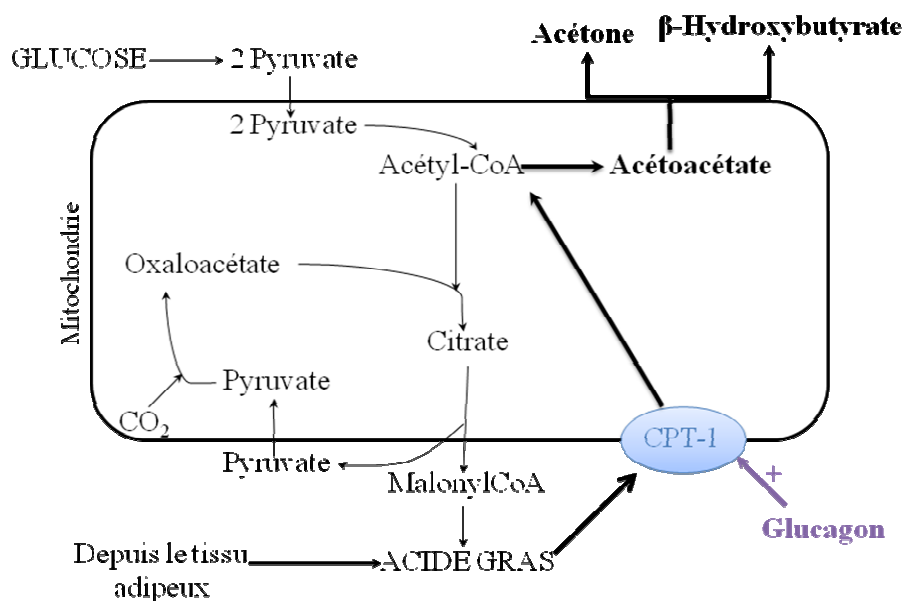
#### 3.2.1- Synthèse des corps cétoniques

La synthèse de corps cétoniques est favorisée par un déficit en glucose disponible, un ratio insuline/glucagon élevé et une quantité importante d'acides gras libres.

Le système de régulation de la production de corps cétoniques est complexe car le foie peut produire et détruire des acides gras en même temps. Il y a un lien entre la disponibilité en glucose et la production des corps cétoniques.

La synthèse des corps cétoniques a lieu dans les mitochondries hépatiques. Elle est contrôlée par le flux d'acides gras qui passent la membrane mitochondriale. Les acides gras entrent dans la mitochondrie liée à la carnitine via la CPT-1. Cette enzyme est inhibée par le malonylCoA (le premier régulateur du métabolisme des acides gras) et stimulée quand le ratio insuline/glucagon est faible (voir figure XIV).

L'inhibition de la CPT-1 par le malonylCoA permet de bloquer la destruction des acides gras afin d'éviter d'entrer dans une boucle production/destruction. L'entrée des acides gras dans les mitochondries est diminuée par l'inhibition de la CPT-1, ils ne peuvent donc pas servir à la production d'énergie en entrant dans le cycle de Krebs.



**Figure XIV** : Synthèse des corps cétoniques. D'après [50].

La synthèse à partir des acides gras est favorisée par une concentration plasmatique en glucagon élevée et par une disponibilité importante des acides gras libres.

Les corps cétoniques ne peuvent pas être utilisés pour produire de l'énergie dans le foie, ils sont donc transportés dans les tissus périphériques. Quand la teneur plasmatique de corps cétoniques dans le sang est trop importante, ils sont excrétés par voie urinaire.

### 3.2.2- Influence du jeûne sur la production des VLDL

La production de VLDL continue pendant une période de jeûne, car le transport des acides gras continue et le transport des acides gras non estérifiés par l'albumine est vite saturé, lors de mobilisation rapide et importante des lipides du tissu adipeux.

Les VLDL peuvent être captés par les muscles car l'activité de la lipoprotéine lipase n'est pas dépendante de la concentration en insuline dans ce tissu, à l'inverse du tissu adipeux où la LPL est inhibée. Le manque d'insuline va donc entraîner une captation préférentielle des VLDL par les muscles [50].

Dans de nombreuses espèces, la concentration plasmatique en hormone de croissance augmente pendant une période de jeûne prolongé. En effet, il s'agit d'un antagoniste de l'insuline, et elle engendre une augmentation de la concentration en glucose sanguin.

### 3.2.3- Mobilisation des triglycérides stockés dans les adipocytes

La lipolyse permet la dégradation des triglycérides en acides gras libres et en glycérol, afin de récupérer de l'énergie entre les repas après utilisation du glucose et des acides aminés. Les triglycérides, stockés dans les adipocytes du tissu adipeux, sont dégradés pour fournir des acides gras libres, utilisables par le foie et les muscles pour produire de l'énergie. Les enzymes capables de catalyser l'hydrolyse des triglycérides sont l'HSL et la monoacylglycérol lipase. Le glycérol exporté du tissu adipeux est recyclé par le foie, alors

que les acides gras sont transportés par l'albumine pour rejoindre le foie ou les muscles afin d'être oxydés. L'HSL est l'enzyme de l'étape limitante qui permet le contrôle de la lipolyse. Cette lipolyse est stimulée par la synthèse de glucagon dont la concentration plasmatique augmente lorsque la concentration en glucose plasmatique diminue, et par les catécholamines.

Dans le tissu adipeux, la synthèse de triglycérides est régulée par la concentration en glucagon plasmatique, les catécholamines et la concentration en insuline plasmatique. Quand les deux premières augmentent, l'AMPc augmente dans l'adipocyte et donc la synthèse de triglycérides est favorisée par l'activation de la phosphatidate phosphohydrolase. De plus, quand les concentrations plasmatiques en glucagon sont élevées et celles en insuline faibles, l'HSL est activé et la lipolyse favorisée. Dans ces mêmes conditions, la LPL est moins active au niveau du tissu adipeux, diminuant la prise en charge des lipides par ce tissu.

## Partie II : LA LIPIDOSE HEPATIQUE

### I- Les cas cliniques décrits dans la littérature

Les cas cliniques recensés ont permis de mettre en évidence différentes situations où une lipidose hépatique a été suspectée [87] [111] [112] [61] [10] [41]. L'un de ces « case-report » a montré un problème sur un groupe de 9 individus. Pour la suite, ces cas ont été comptabilisés comme un cas unique, l'ensemble des individus ayant eu les mêmes réactions physiopathologiques.

Les animaux ont été présentés en consultation pour diverses raisons mais une dysorexie évoluant de quelques heures à quelques mois ou une anorexie évoluant depuis 24 heures en moyenne était toujours rapportée.

Au niveau des causes de l'anorexie, il a été observé des lithiases rénales, un trichobézoard, une suspicion de maladie dentaire, une torsion d'estomac et une cholélithiase. Le cas des troubles observés dans le groupe de 9 individus est un peu particulier car il s'agit d'une hypervitaminose D due à un défaut des granulés du commerce qui avaient été formulés avec 150 fois l'apport recommandé en vitamine D.

Au niveau alimentaire, des erreurs ont été retrouvées dans 3 cas sur 5. Dans un cas le foin n'était pas l'aliment principal et apporté seulement occasionnellement. Dans un autre cas, les légumes de la ration étaient trop gorgés d'eau. Dans le dernier cas c'est la répartition des aliments et la distribution des repas qui étaient à revoir.

Au niveau de la mise en évidence de la lipidose, les cas diffèrent en fonction des examens complémentaires réalisés. En association avec les conditions d'alimentation et de vie de l'animal, l'anamnèse et les signes cliniques, la lipidose hépatique a pu être suspectée.

Dans 5 cas sur 6 où une biochimie a été réalisée, il y a des anomalies au niveau des enzymes hépatiques avec une augmentation des phosphatases alcaline (PAL). L'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) étant dans les valeurs usuelles de l'espèce.

Une radiographie a été réalisée dans 5 cas sur 6, dans un seul cas, la radiographie a pu mettre en avant une hépatomégalie avec un bord émoussé des contours du foie.

Une échographie a été réalisée dans 2 cas sur 6, l'un des cas a montré une hépatomégalie mais une échogénicité normale.

Dans 3 cas sur 6 une chirurgie a été réalisée, le foie a donc été regardé directement, dans un cas un foie lipidosique a pu être mis en évidence. Il avait une couleur jaunâtre anormale sur environ un tiers de sa surface ainsi qu'une visualisation plus importante des lobules hépatiques.

Dans le case-report où un groupe d'individus a été malade, 7 autopsies ont été réalisées montrant des signes de lipidose hépatique.

Un cas n'a pas montré de signe de lipidose hépatique malgré le développement d'une dysorexie depuis une semaine. Dans ce cas, le seul examen complémentaire réalisé était une échographie ne révélant pas d'anomalie hépatique. Lors de la chirurgie le foie avait un aspect normal. Un gavage a quand même été réalisé pendant 2 jours avec une reprise spontanée de l'alimentation au bout d'une journée.

Dans un autre cas, une lipidose hépatique a finalement été écartée car les signes d'hépatomégalie ont été expliqués par la cholélithiase.

Au niveau de la prise en charge, même sans signe de lipidose, une anorexie ou une dysorexie a conduit à réaliser une complémentation alimentaire. Celle-ci a été mise en place dans tout les cas. Dans les cas décrits, la complémentation a été continuée un ou deux jours après la reprise alimentaire.

## **II- Description de la pathogénie de la lipidose hépatique grâce aux travaux expérimentaux**

Dans la majorité des études, une lipidose a été « déclenchée » en utilisant un régime alimentaire riche en lipides.

Les cochons d'Inde sont particulièrement sensibles à une alimentation riche en graisses et en cholestérol [30]. D'ailleurs, le cochon d'Inde est devenu un modèle pour explorer le développement et le traitement de maladies hépatiques et de l'athérosclérose, chez l'homme, car les métabolismes hépatiques, du cholestérol et des lipoprotéines sont très proches dans les deux espèces.

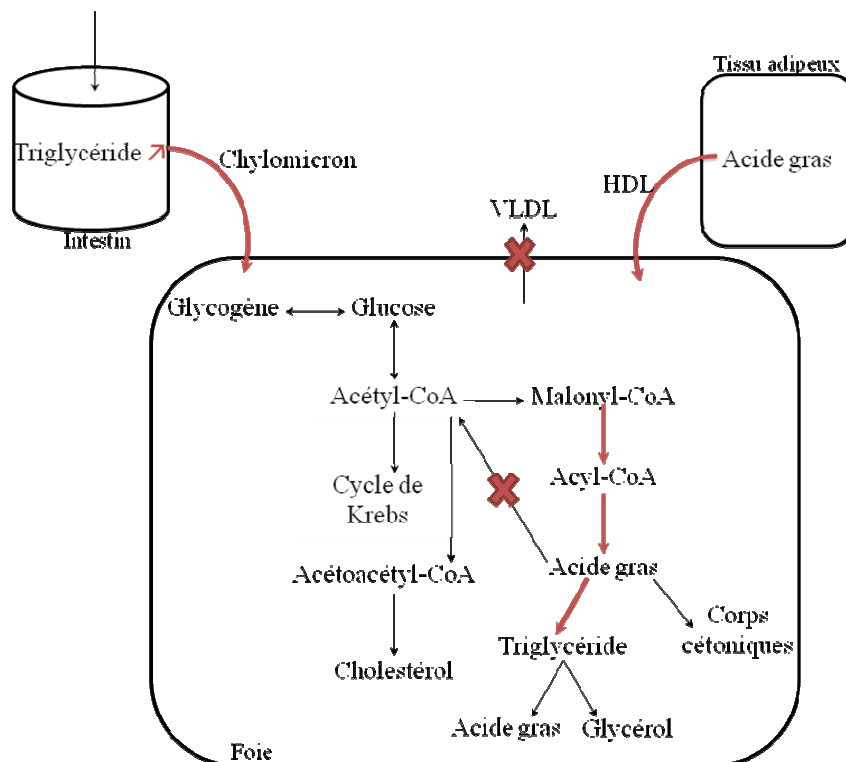
La stéatose hépatique se produit lorsque l'importation et/ou la synthèse des acides gras par les hépatocytes est supérieure à leur exportation et/ou à leur catabolisme [87]. L'accumulation de triglycérides dans le foie implique un déséquilibre métabolique entre la prise en charge et la synthèse d'acides gras, d'une part, et l'oxydation et l'exportation des acides gras, d'autre part.

Cela se produit [87] :

- Lors d'une augmentation du stockage car on a un apport plus important par l'alimentation ou un relargage plus important des acides gras par le tissu adipeux,
- Lorsque la synthèse des triglycérides ou des acides gras est augmentée,
- Lors d'une absence de synthèse des VLDL ou à leur incapacité à exporter les triglycérides,
- Lors d'un problème lors de l'élimination des acides gras via la  $\beta$ -oxydation.

Tout ceci peut engendrer une augmentation du stock de triglycérides dans le foie et donc contribuer à la formation du développement de la lipidose hépatique (voir figure XV).





**Figure XV** : Schéma général du développement de la lipidose hépatique.

Les étapes en rouge sont celles qui favorisent le stockage de triglycérides dans le foie et donc entrent en jeu dans le développement de la lipidose hépatique.

Une fois la stéatose mise en place, le foie est plus sensible à de nombreux stimuli qui peuvent conduire à un phénomène inflammatoire via la libération de cytokines et donc au développement d'un stress oxydatif.

## 2.1- Modifications du métabolisme lipidique

Lors de développement de dyslipidémie chez le cochon d'Inde à l'aide d'un régime alimentaire riche en gras et cholestérol, on a observé des modifications dans les teneurs en lipides circulants et ceux stockés dans le foie par rapport à une alimentation normale définie pour les cochons d'Inde d'expérimentation par le « Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council, 1996 » [96] [64].

### 2.1.1- Les lipides plasmatiques

L'étude de Yang *et al.* (2011) a comparé la réaction vis-à-vis du métabolisme des triglycérides de cochons d'Inde et de rats, nourris avec un régime riche en lipides, afin de mieux comprendre les effets de ce type de régime.

Dans cette étude, il a été montré que les concentrations des différents lipides circulants sont augmentées avec un régime riche en lipides chez le cochon d'Inde, avec une concentration en cholestérol total 4,2 fois supérieure par rapport aux groupes témoins. La concentration en triglycérides a été augmentée de 1,4, la concentration en cholestérol lié au

LDL de 3,7 et la concentration en acides gras libres de 1,5 fois, respectivement (voir tableau II).

**Tableau II** : Concentrations plasmatiques en cholestérol total, en triglycérides, en LDL lié au cholestérol et en acides gras observées chez les cochons d'Inde dans l'étude de Yang *et al.* (2011).

Groupe	Cholestérol total (mmol/L)	Triglycéride (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Acide gras ( $\mu$ mol/L)
Contrôle	0,7 $\pm$ 0,12	0,60 $\pm$ 0,07	0,71 $\pm$ 0,09	2447 $\pm$ 243
Régime riche en lipides	2,96 $\pm$ 0,26	0,84 $\pm$ 0,05	2,60 $\pm$ 0,47	3694 $\pm$ 255

Le cholestérol alimentaire est métabolisé dans le foie avant de pouvoir passer dans la circulation sanguine. Quand celui-ci arrive en trop grandes quantités, le foie commence par compenser en réduisant la synthèse endogène de cholestérol et en augmentant son excrétion afin de maintenir l'homéostasie plasmatique en cholestérol. Il a été montré par Lin *et al.* (1994) que le cochon d'Inde est capable de maintenir son taux de cholestérol plasmatique dans des valeurs normales tant que l'apport exogène en cholestérol n'est pas égal ou supérieur au cholestérol normalement synthétisé soit 51 mg/kg/jour [97] [56].

Puppione *et al.* (1971) ont montré que, si des cochons d'Inde sont nourris avec un aliment contenant 1% de cholestérol, les concentrations de HDL et LDL augmentent dans le plasma. A l'inverse, avec 0,25% de cholestérol on observé plus de LDL et VLDL, et moins de HDL [91]. C'est l'augmentation de l'activité de l'ACAT au niveau hépatique qui engendre l'augmentation de la formation de VLDL qui, une fois dans le plasma, sont transformées en LDL et donc il y a plus de LDL liées au cholestérol dans le plasma. On a donc une concentration en cholestérol totale augmentée.

Il a été montré par Lin *et al.* (1994) que, chez le cochon d'Inde, l'ingestion d'une ration contenant 0,3% de cholestérol correspond à 200% de la production endogène quotidienne de cholestérol, ce qui induit une augmentation du cholestérol transporté par les HDL [20].

De plus, l'activité des LDL a été augmentée avec ce régime.

Le type de lipides ingérés a aussi des conséquences au niveau de la concentration de LDL lié au cholestérol plasmatique. En effet, cette concentration est plus basse lorsque les acides gras sont polyinsaturés qu'avec des acides gras saturés [19]. Comme le transport du cholestérol circulant se fait via les LDL, la diminution de la concentration en LDL lié au cholestérol plasmatique provient à la fois du rétrocontrôle des récepteurs LDL par les acides gras polyinsaturés et à la diminution de la transformation des VLDL en LDL [19].

On trouve aussi des différences dans la taille des lipoprotéines selon le type de lipides apportés par le régime, les particules de VLDL de grande taille, contenant plus de triglycérides, sont rapidement prises en charge par le foie, augmentant la concentration en triglycérides hépatiques et donc leur stockage. Alors que les VLDL de petites tailles pauvres en triglycéride, servent principalement à la transformation des VLDL en LDL. Avec un régime riche en acides gras polyinsaturés, la production de VLDL de grande taille est favorisée, avec un régime riche en acides gras saturés, la production de VLDL de petite taille est favorisée [1].

### **2.1.2- Les lipides hépatiques**

Au niveau hépatique, les concentrations en cholestérol total et en acides gras libres augmentent avec la teneur en lipides du régime mais la concentration en triglycérides n'est pas modifiée [96]. L'augmentation du cholestérol libre et du cholestérol estérifié dans le foie semble indiquer que le foie prend en charge et accumule les lipides plasmatiques quand ils sont apportés en trop grande quantité par l'alimentation.

Dans le foie, l'activité de la carnitine palmitoyltransférase-1 est augmentée. Les quantités de triglycérides exportés du foie et transportés par les VLDL sont augmentées lorsque le régime est riche en gras et cholestérol [96]. Une fois que ce mécanisme est saturé, c'est-à-dire que la synthèse de triglycérides est supérieure à la capacité du foie à exporter les triglycérides et les VLDL, on a un stockage dans les hépatocytes des triglycérides supplémentaires, ce qui crée la stéatose hépatique [46]. Une augmentation de l'activité des enzymes cholestéryl ester et lysosomiales ( $\beta$ -acétylglucosaminidase,  $\beta$ -glucuronidase, acide phosphatase et cathepsine) sont aussi en faveur d'une augmentation du dépôt de lipides dans les hépatocytes [97] [5].

Un régime riche en gras et en cholestérol augmente l'activité de l'ACAT et favorise la transformation du cholestérol en ester de cholestérol dont la concentration augmente dans la cellule [20] [5].

D'autres études ont montré qu'il existe une corrélation entre les concentrations hépatiques en cholestérol libre, en cholestérol estérifié, en cholestérol total avec l'activité de l'ACAT, expliquant deux points : 1/ l'activité de l'ACAT dépend de la quantité de substrat, 2/ si l'activité de ACAT augmente, le taux de cholestérol estérifié augmente aussi [90].

L'activité de l'acide gras synthase est diminuée de 26% avec un régime riche en lipides, par rapport à un régime sans ajout de lipides et l'activité de l'acyl-CoA diacylglycerol acyl-tranférance (DGAT) est augmentée. La mesure, dans les ARN messagers, de l'activité de la MTTP et des récepteurs  $\alpha$  activés par les proliférateurs des péroxysomes (PPAR $\alpha$ ), est augmentée [96].

Lorsque le stockage hépatique de triglycérides est plus important, il existe des mécanismes pour essayer de limiter cette accumulation chez le cochon d'Inde : l'activité de la HMG-CoA réductase est réduite quand l'apport exogène de cholestérol est supérieur à la moitié de la synthèse endogène journalière [19] [20].

Un régime riche en sucre et en gras engendre un stockage hépatique en triglycérides et en acides gras libres plus important, conduisant à une infiltration centrolobulaire de gras, identifiable lors de l'examen histologique [71] [5].

## **2.2- Bilan du stockage des triglycérides chez les cochons d'Inde par rapport au rat**

L'étude menée par Yang *et al.* (2011) a permis de comparer le métabolisme hépatique du rat et du cochon d'Inde à la suite de l'ingestion de régimes riches en matières grasses et enrichi en cholestérol.

Dans l'étude de Yang *et al.* (2011), l'activité de la DGAT a augmenté chez le cochon d'Inde et a diminué chez le rat après ingestion d'un régime riche en gras (10% de gras et 0,1% de cholestérol).

Théoriquement, l'augmentation de la synthèse en triglycérides hépatiques génère une augmentation de la sécrétion de VLDL : cela est le cas chez le cochon d'Inde où le nombre de triglycérides liés au VLDL est aussi augmenté. Le nombre d'ARNm codant pour le MTTP a été augmenté chez le cochon d'Inde nourri avec un régime riche en gras mais pas chez le rat [96]. Le MTTP est responsable du transport des triglycérides et des esters de cholestérol entre les phospholipides tensioactifs et le réticulum endoplasmique, il joue un rôle vital dans la formation et la sécrétion de VLDL. Cela explique l'augmentation de la sécrétion de VLDL chez le cochon d'Inde par rapport au rat.

Cependant la vitesse de production de triglycérides étant augmentée, la synthèse de VLDL est plus rapide et les particules de VLDL plus petites chez le cochon d'Inde par rapport à un rat sous le même régime [20] [96]. Par contre, l'activité de l'acide gras synthase a été diminuée chez le cochon d'Inde comme chez le rat, car l'augmentation en acides gras libres était d'origine exogène.

La concentration en triglycérides hépatiques est aussi reliée au taux de  $\beta$ -oxydation des acides gras mitochondriaux. Selon les résultats de l'étude de Yang *et al.* (2011), cette oxydation semble différente entre les deux espèces. L'étape permettant le transfert d'un acyl entre le palmitoyl-CoA et la carnitine est catalysée par la CPT-1 et est l'étape limitante dans l'oxydation des acides gras mitochondriaux. Les récepteurs  $\alpha$  activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\alpha$ ) jouent aussi un rôle important dans l'oxydation des acides gras mitochondriaux. Or, la CPT-1 et les PPAR $\alpha$  réagissent différemment à l'ingestion d'un régime riche en gras et en cholestérol chez le rat et le cochon d'Inde ; Le taux de  $\beta$ -oxydation des acides gras mitochondriaux est donc aussi différent. Si on considère que le dépôt de lipides est relié au taux d'oxydation des acides gras mitochondriaux cela peut en partie expliquer que la concentration en triglycérides hépatiques reste inchangée chez le cochon d'Inde alors qu'elle est augmentée chez le rat, à la suite de l'ingestion d'un aliment riche en matières grasses.

La LPL est une enzyme qui joue un rôle important dans la régulation de la concentration en triglycérides dans le plasma. Elle hydrolyse les triglycérides en chylomicrons et en VLDL. Le développement d'une hypertriglycémie est en lien avec l'inactivation de l'activité de cette enzyme. Dans l'étude de Yang *et al.* (2011), comme la synthèse exogène des triglycérides était augmentée, l'activité de la LPL était augmentée.

### **III- Influence de la ration**

Les cochons d'Inde de compagnie ont souvent un régime déséquilibré. En effet, avec les mélanges de graines, les cochons d'Inde trient et mangent les graines les plus grasses en priorité.

Le cochon d'Inde semble particulièrement sensible aux variations alimentaires et un déséquilibre peut rapidement conduire à l'installation d'une stéatose hépatique.

### 3.1- Des différences selon le type d'acide gras

En fonction de la nature des acides gras et de leur proportion dans la ration, le métabolisme lipidique, principalement celui du cholestérol, varie chez le cochon d'Inde.

Le type d'acide gras ingéré modifie les concentrations en lipides circulant et hépatique. Avec des acides gras polyinsaturés, la concentration en cholestérol plasmatique est diminuée, la concentration en triglycérides plasmatiques n'est pas modifiée. Selon Abdel-Fattah *et al.* (1995) les acides gras saturés à courtes chaînes ont peu d'influence sur la concentration en cholestérol plasmatique. Le cholestérol libre semble être la fraction la plus augmentée selon cette même étude. Une autre étude a permis de montrer que la concentration circulante en cholestérol n'a pas été modifiée avec un régime riche en acides gras monoinsaturés. Les acides laurique et myristique, tous deux saturés, semblent être ceux qui ont eu l'effet hypercholestérolémiant le plus important selon Fernandez *et al.* (1994).

Au niveau hépatique, les concentrations en cholestérol libre, en triglycérides et l'activité de l'HMG-CoA réductase ne sont pas modifiées avec la nature des lipides dans l'alimentation. La concentration en cholestérol estérifié a été augmentée avec un régime riche en acides gras polyinsaturés ou monoinsaturés. Cependant, il a été montré dans d'autres études que la synthèse hépatique de triglycérides était favorisée par la présence d'acides gras saturés, alors que les acides gras polyinsaturés servent principalement pour la  $\beta$ -oxydation [62].

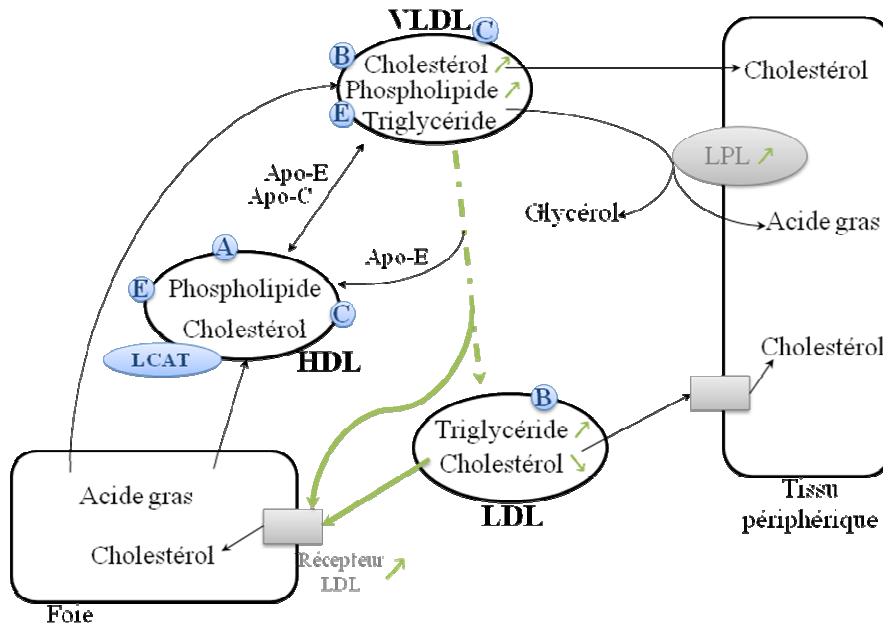
Avec des acides gras polyinsaturés, le taux de LDL lié au cholestérol plasmatique est plus bas qu'avec des acides gras saturés, alors que le taux de VLDL lié au cholestérol est augmenté. Plusieurs phénomènes expliquent ces modifications. Tout d'abord, il y a un rétrocontrôle des récepteurs LDL (apolipoprotéine B/E) par les acides gras polyinsaturés : la transformation des VLDL en LDL est diminuée car les molécules de VLDL sont pris en charge par le foie plus rapidement, donc la transformation en LDL n'est alors plus possible. De même, l'augmentation des récepteurs apolipoprotéines B/E permet la capture d'un plus grand nombre de molécules de LDL alors que l'affinité des récepteurs reste inchangée, donc le turn-over des molécules de LDL est globalement augmenté. Le nombre global de molécules de LDL n'est pas modifié, seule la répartition change [19] [31].

L'étude de Fernandez *et al.* (2001) a permis de montrer que la taille et la composition des particules de lipoprotéines était variable en fonction du type d'acide gras apporté par la ration. Au niveau des VLDL, à l'inverse, un régime riche en acide gras saturé génère des molécules de plus grande taille. Les LDL ont une taille plus importante avec un régime riche en acides gras polyinsaturés. Le stock hépatique de triglycérides n'est pas modifié avec un régime riche en acides gras polyinsaturés, mais la composition des lipoprotéines subit des changements, les molécules de LDL possèdent plus de triglycérides dans leur structure et les molécules de VLDL possèdent plus de phospholipides (Voir figure XVI).

A l'inverse, il a été vérifié dans cette étude qu'avec un régime riche en acides gras saturés, les particules de VLDL ont une taille plus importante mais leur nombre n'est pas modifié. En outre, la sécrétion et la vitesse de conversion des VLDL en LDL sont plus rapides. Le métabolisme des VLDL est donc augmenté avec un régime riche en acides gras saturés.

L'étude d'Abdel *et al.* (1995) a montré que les jeunes VLDL sont plus riches en cholestérol et en triglycérides que les VLDL matures. Avec un régime riche en acides gras saturés, on a une sécrétion plus importante de VLDL contenant peu de triglycérides. Cela indique donc que les particules plus grosses de VLDL contenant plus de triglycérides sont rapidement prises en charge par le foie, alors que les petites, pauvres en triglycérides, servent

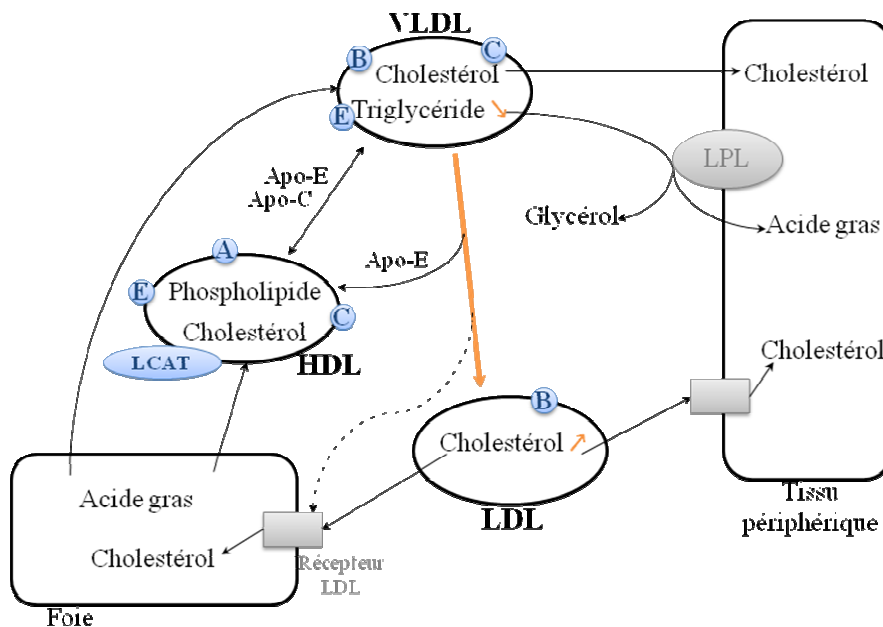
principalement à la transformation des VLDL en LDL. Cette dernière voie est favorisée par un régime riche en acides gras saturés (Voir figure XVII).



**Figure XVI :** Modification du métabolisme des lipoprotéines lors de l'apport d'acides gras polyinsaturés par l'alimentation.

Les flèches en gras sont les étapes qui sont favorisées par l'apport d'acides gras polyinsaturés ; en pointillés, au contraire, l'étape est diminuée. ↗ représente une augmentation de la quantité de l'élément considéré, ↘ une diminution.

Ce code sera utilisé dans toutes les figures présentées ci après.



**Figure XVII :** Modification du métabolisme des lipoprotéines lors de l'apport d'acides gras saturés par l'alimentation.

L'activité de la lipoprotéine lipase est modulée lors de jeûne important et avec un régime riche en gras. Le régime riche en gras induit une baisse de la concentration en cholestérol lié au LDL. Les effets des régimes riches en lipides sur les LPL sont encore peu compris, mais il semble que ce soit l'augmentation du substrat qui augmente l'activité de cette enzyme. Un régime riche en acides gras polyinsaturés engendre une augmentation plus importante de l'activité des LPL par rapport à un régime riche en acides gras saturés [19].

L'activité de l'ACAT est augmentée par un régime riche en gras. Le lien avec la nature des acides gras est encore peu compris. Deux hypothèses ont été émises : soit le flux de cholestérol entrant dans la composition des VLDL engendre une augmentation de l'activité de l'ACAT (et donc les particules de LDL sont plus grosses et plus riches en ester de cholestérol), soit, c'est l'augmentation des LDL liées au cholestérol dans le plasma qui engendre une entrée de cholestérol dans le foie plus importante, ce qui augmente l'activité de l'ACAT. De ce fait, l'activité de l'ACAT semble plus importante avec des acides gras saturés [19] [22].

L'activité de l'HMG-CoA réductase semble assez indépendante des concentrations en cholestérol hépatique et plasmatique. Les acides gras à chaînes courtes diminuent son activité par rapport aux acides gras saturés à longues chaînes [19] [28].

La composition des acides gras stockés dans le tissu adipeux est différente en fonction du type d'acide gras dans la ration. L'étude de Fernandez *et al.* (1996) a comparé l'effet d'un régime qui apporte beaucoup (150 g/kg d'aliment) d'acide oléique (acide gras monoinsaturé). Il a été observé que le stockage d'acide oléique (47,3 g/100g d'acide gras) et d'acide palmitoléique (acide gras monoinsaturé, 20,6 g/100g) augmentait dans les tissus adipeux. A l'inverse, un régime riche en acides gras polyinsaturés (150 g/kg d'aliment), a entraîné le stockage d'acide linoléique (acide gras polyinsaturé, 32,7 g/100g) principalement. Il semble donc que la composition des acides gras de la ration influence le type d'acide gras stocké dans le tissu adipeux, chez le cochon d'Inde.

### **3.2- Alimentation avec une diminution des glucides**

Les études sur le rôle des glucides lors du développement d'une stéatose hépatique chez le cochon d'Inde montrent que les glucides modulent le métabolisme du cholestérol et celui des lipides hépatiques, et la libération des corps cétoniques dans le sang.

#### **3.2.1- Une augmentation des hépatocytes et des corps cétoniques circulants**

Une étude de deOgburn *et al.* (2012) a montré qu'un régime pauvre en glucides permettait d'atténuer la stéatose hépatique, chez des cochons d'Inde hypercholestérolémiques. La comparaison s'est faite entre un régime riche en lipides permettant le déclenchement d'une stéatose hépatique et un régime pauvre en glucides. La concentration en LDL liées au cholestérol dans le plasma a été plus faible avec un régime pauvre en glucides par rapport à un régime riche en gras. De même, les triglycérides et les corps cétoniques ont augmenté dans le plasma à l'inverse des acides gras libres, de la glycémie et de l'insulinémie.

Ce profil plasmatique laisse à penser qu'avec ce type de régime, le cochon d'Inde a utilisé préférentiellement les acides gras comme source d'énergie.

De plus, il y a eu une augmentation de 40% du poids du foie, après 12 semaines d'étude, sans différence entre les deux groupes au niveau des concentrations en cholestérol et en triglycérides hépatiques, et sans différence dans la prise de poids des animaux des deux groupes. De plus, une corrélation entre le poids du foie et la concentration en triglycérides hépatiques, la concentration en acides gras hépatique et la concentration en cholestérol hépatique a été observée dans les deux groupes. Cela suggère que le poids du foie (qui augmente) est indépendant des variations du poids du corps (qui reste stable) et que le poids du foie est indépendant de la quantité de lipides qu'il contient.

Le ratio poids du foie/poids du corps a été significativement plus grand dans le groupe recevant un régime pauvre en glucides. Cela semble indiquer que le poids de l'animal légèrement augmenté dans le groupe dont le régime était pauvre en glucide, n'est pas lié avec l'augmentation du poids du foie. Une corrélation entre le poids de l'animal et du foie a été montrée dans le groupe recevant un régime riche en glucides, pas dans l'autre.

Ainsi, dans le groupe recevant un régime pauvre en glucides, la variation du poids du foie ne peut être expliquée que de 15,4% par les lipides hépatiques. Dans l'autre groupe, la différence de lipides dans le foie n'explique que 45,1% de la variation du poids du foie. On a donc d'autres paramètres entrant en jeu dans la prise de poids du foie de ces animaux et l'accumulation de lipides dans le foie n'est pas le principal contributeur à l'augmentation du poids du foie.

Cependant, dans cette étude, tous les foies étaient en stéatose hépatique sévère à l'examen histologique. Les cochons d'Inde ont eu une stéatose hépatique de grade 3 (voir système simplifié du « NAFLD activity score » en 1.5, partie III). Les foies présentaient une stéatose hépatique mixte, c'est à dire que le centre et la périphérie des hépatocytes étaient touchés de façon égale. Tous les foies avaient des zones inflammatoires de grade 1, avec quelques cellules dégénérées, sans corps de Mallory, ni de fibrose.

Dans ces travaux, où une stéatose hépatique a été induite par un régime riche en cholestérol, un régime pauvre en glucides a augmenté la prolifération des hépatocytes. En effet, l'étude a recherché par immunohistochimie les hépatocytes en cours de multiplication (phase S de réplication du cycle cellulaire). Le but était de voir si la présence d'hépatocytes en plus grand nombre pouvait expliquer l'augmentation du poids du foie des cochons d'Inde. Avec le régime pauvre en glucides, il y a eu plus de noyau cellulaire répondant à la coloration que dans l'autre groupe.

Une hypothèse a donc été posée ; Ainsi, que l'augmentation de la croissance des hépatocytes avec un régime pauvre en glucides avait pour but de stocker les lipides présents en grand nombre dans le foie. Si cela était confirmé, cela ne permettrait donc pas de protéger le foie contre le développement de la stéatose mais au contraire accentuerait le phénomène.

Cette étude a permis donc de montrer qu'une alimentation riche en cholestérol génère le développement d'une stéatose hépatique, chez le cochon d'Inde, quelque soit le taux de glucides dans l'alimentation.

Du point de vue histologique, l'étude de Patoine *et al.* (2013) est en accord avec celle de deOgburn *et al.* (2012), qui avait montré à l'histologie qu'un régime riche en fructose et en sucrose génère une infiltration centrolobulaire de lipides. Cependant, ce régime riche en fructose et en sucrose avait aussi augmenté fortement les concentrations en triglycérides et acides gras dans le foie.



Dans l'étude de deOgburn *et al.* (2012), le type de glucide utilisé n'était pas défini, mais il semble qu'il puisse y avoir des différences au niveau du métabolisme hépatique en fonction du type de glucide utilisé.

L'étude de Torres-Gonzalez *et al.* (2007), a décrit un peu mieux le phénomène au niveau du métabolisme du cholestérol.

Par rapport au cycle du cholestérol, on s'attendrait que l'augmentation du cholestérol dans le régime augmente aussi le taux de cholestérol hépatique estérifié. Or, un régime riche en cholestérol mais pauvre en glucides n'a pas augmenté ce taux.

L'activité de l'ACAT a été diminuée par le régime pauvre en glucides, ce qui explique la concentration en cholestérol estérifié plus faible et donc un taux plasmatique de LDL lié au cholestérol plus bas. Donc, pour diminuer le cholestérol plasmatique total, une des cibles serait la diminution de l'activité de l'ACAT.

Quand on augmente la quantité de glucides de la ration, la synthèse d'acide gras est favorisée par une augmentation de l'activité de l'acétyl-CoA carboxylase et de l'acide gras synthase.

Au bilan, les glucides ne semblent pas intervenir directement dans la genèse de la stéatose hépatique. Mais un régime pauvre en glucides facilite la prolifération des hépatocytes, ce qui permet d'augmenter la capacité de stockage des triglycérides. De plus, un régime pauvre en glucides augmente la concentration en corps cétoniques circulants et donc permet l'installation d'une cétose, chez le cochon d'Inde.

Des études montrent cependant qu'en fonction du type de glucides de la ration, les modifications diffèrent selon le type de glucide.

### **3.2.2- Différences observées selon le type de glucides dans l'alimentation**

Le type de glucide cytoplasmique simple (sucrose, fructose...) ou composé (amidon...) influence le métabolisme des LDL et VLDL. Une alimentation riche en glucides composés engendre une baisse des triglycérides et une baisse des VLDL par rapport à un régime avec des glucides simples. Et les sucres semblent augmenter les concentrations en triglycérides hépatiques.

Avec un régime pauvre en gras mais riche en glucides simple, il y a une augmentation des triglycérides plasmatiques, de la concentration en LDL liées au cholestérol et une diminution des HDL liés au cholestérol. Plusieurs études ont permis de conclure à ces résultats (voir tableau III) [23] [35] [37] [58] [90]. Cependant, le cochon d'Inde semble ne pas réagir de la même façon que d'autres animaux (rats, singes) vis-à-vis des glucides ingérés et de la concentration en triglycérides plasmatiques. De plus, les réponses sont différentes en fonction du type de lipide ingéré. Avec du sucrose, ces variations sont proportionnelles à la teneur en glucides de la ration [23] [39].

**Tableau III** : Composition des régimes utilisés dans les différents travaux de recherche  
 Les deux études sur l'homme ont utilisé des glucides cytoplasmiques, l'étude de Fernandez *et al.* (1996) a utilisé indifféremment des glucides cytoplasmiques simples ou complexes et l'étude de Torres-Gonzalez *et al.* (2007) a utilisé de l'amidon.

Etude	Modèle	Régimes	Lipides	Glucides	Protéines
Torres-Gonzalez <i>et al.</i> (2007)	Cobaye	Contrôle	35%	42%	23%
		Restriction en glucides	59%	11%	30%
Fernandez <i>et al.</i> (1996)	Cobaye	Pauvre en lipides	6,9%	24,4%	22,6%
		Riche en lipides	53%	70,6%	
Garg <i>et al.</i> (1992)	Homme	Pauvre en glucides		35%	
		Riche en glucides		60%	
Grundy <i>et al.</i> (1986)	Homme	Riche en lipides	40%	43%	17%
		Pauvre en lipides	20%	63%	

L'association d'un régime riche en lipides et riche en glucides simples engendre la plus importante augmentation des concentrations en LDL plasmatique lié au cholestérol et en triglycérides plasmatiques. Il y a aussi une augmentation importante de la concentration en apolipoprotéine B. Si l'on remplace les glucides simples par des glucides composés on a une diminution significative de ces concentrations.

L'apport de glucides composés engendre une sécrétion plus importante de VLDL naissantes, donc de petites tailles et moins riches en triglycérides, par rapport à un apport de glucides cytoplasmiques. Après retrait des triglycérides des VLDL par les LPL, les esters de cholestérol sont transférés dans les HDL par les CETP [23].

Les VLDL matures présentent aussi des différences de composition selon le type de glucides ingérés : elles sont plus riches en esters de cholestérol avec une alimentation riche en glucides cytoplasmiques. Il a été montré que les VLDL riches en ester de cholestérol sont plus aptes à être transformées en LDL, d'où une augmentation de la concentration en LDL plasmatiques [23]. L'apport de glucides pariétaux augmente la recapture des VLDL par les apolipoprotéines B, pouvant expliquer la diminution de la concentration en triglycérides plasmatiques.

Au niveau du métabolisme du cholestérol, il n'y a pas de différence de recapture des LDL par les apolipoprotéines B. Il semble donc que ce soit le taux de transformation des VLDL en LDL qui engendre la diminution de la concentration en cholestérol plasmatique avec un régime riche en glucides pariétaux. Dans ce cas, la recapture en VLDL (étant plus grande que celle en LDL) indique qu'il y a moins de conversion de VLDL en LDL avec un régime riche en glucides composés. Avec un régime riche en glucides cytoplasmiques, les VLDL sont complètement transformées en LDL. C'est la recapture des LDL par les récepteurs d'apolipoprotéines B/E hépatiques qui est plus importante et qui diminue la concentration plasmatique en LDL plasmatique liées au cholestérol.

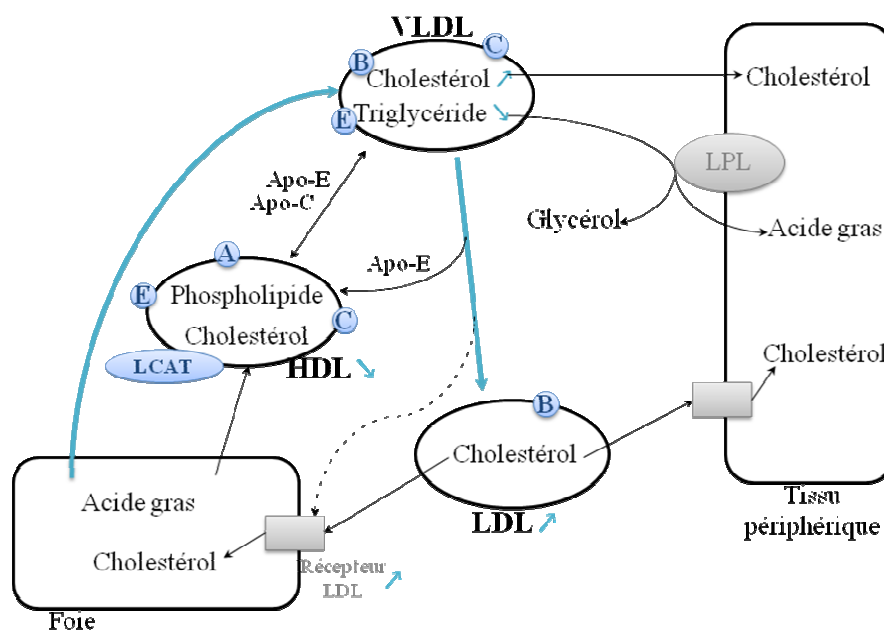
Avec un régime pauvre en glucides de façon générale, la taille des particules de LDL est augmentée. De plus, il a été montré par Fernandez *et al.* (2006) que la taille des LDL chez le cochon d'Inde était plus grande lors d'une restriction (12% d'énergie apporté par la ration) par rapport à un apport plus important (40% d'énergie).

Au niveau hépatique, un régime riche en glucides complexes engendre une plus forte concentration en cholestérol libre et l'augmentation de l'activité de l'ACAT. A l'inverse, l'activité de l'HMG-CoA réductase est diminuée. Avec des glucides cytoplasmiques, le

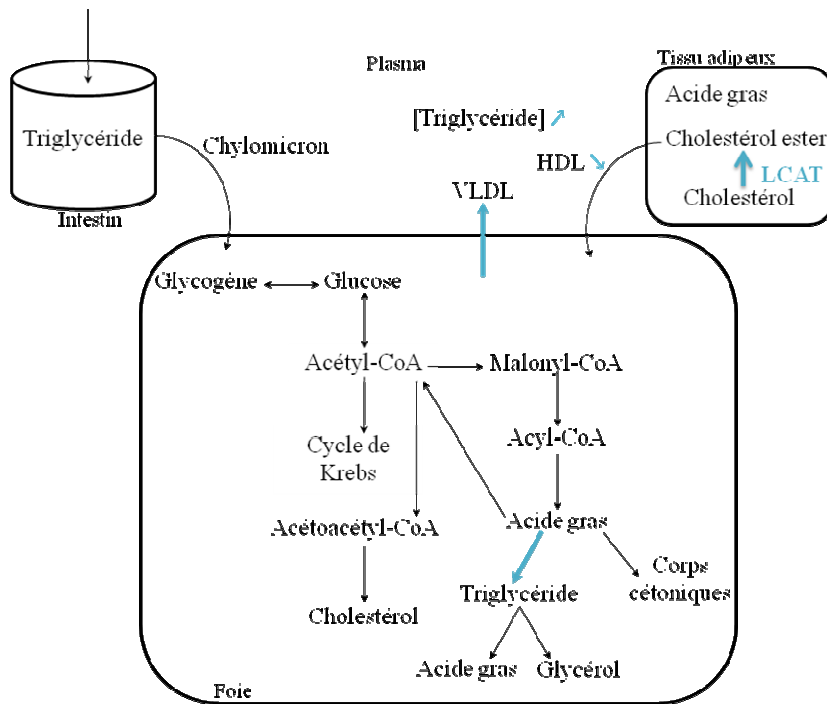
fructose est rapidement utilisé par le foie pour former du pyruvate et des lactates qui sont ensuite utilisés pour l'estérification des acides gras puis leur exportation par les VLDL. L'excrétion des VLDL est donc augmentée.

L'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) est augmentée avec les glucides cytoplasmiques et n'est pas modifiée par les glucides pariétaux. La LCAT permet de transférer d'un acide gras vers une molécule de cholestérol non estérifié, qui sera ensuite excrétée par les HDL vers le tissu adipeux. La concentration en LDL liée au cholestérol est ensuite augmentée par la transformation des HDL lié au cholestérol estérifié en LDL par le CETP [39].

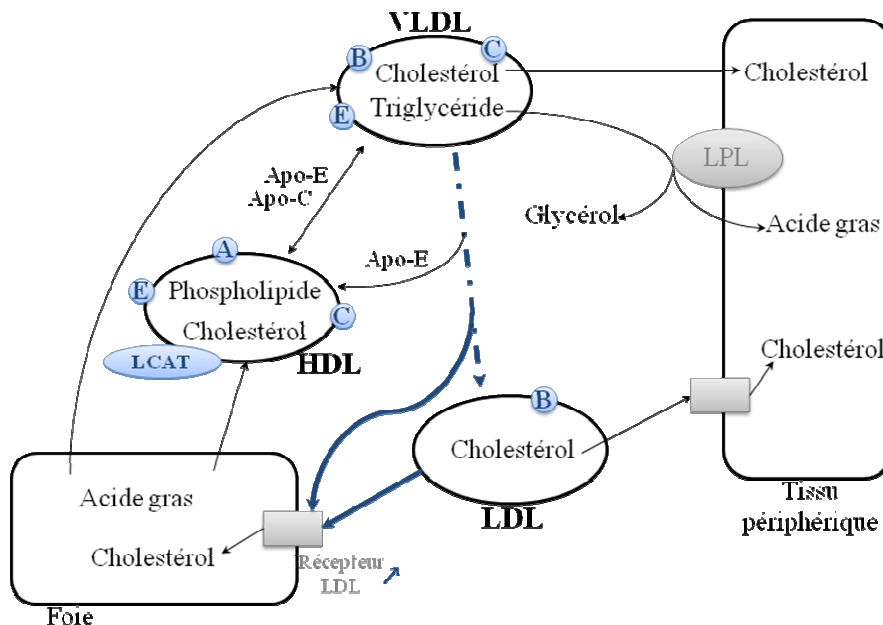
Les figures suivantes présentent le bilan des modifications au niveau du métabolisme des lipoprotéines et du métabolisme hépatique, lors d'apport en glucides simples (figure XVIII et XIX) et en glucides complexes (figure XX et XXI).



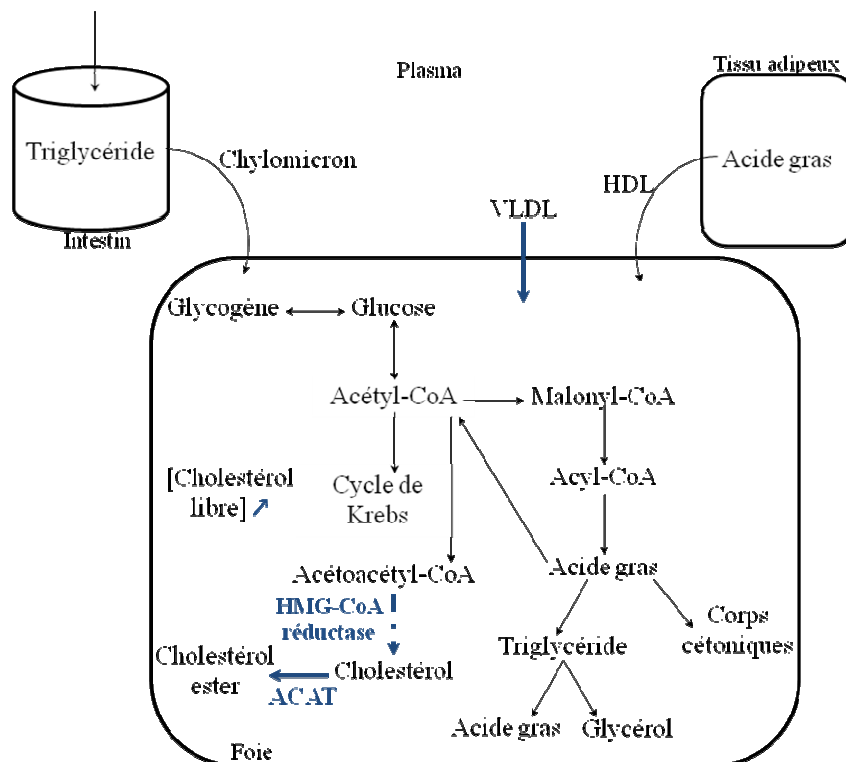
**Figure XVIII :** Modification métabolique des lipoprotéines par l'apport de glucides cytoplasmiques. Les étapes en bleu sont celles qui sont modifiées, les flèches indiquent l'augmentation ↗ ou la diminution ↘ des concentrations des éléments concernés.



**Figure XIX :** Modification du métabolisme hépatique par l'apport de glucides cytoplasmiques. Les étapes en bleu sont celles qui subissent des modifications lors de l'apport de glucides cytoplasmiques dans l'alimentation du cochon d'Inde.



**Figure XX :** Modification métabolique des lipoprotéines générée par l'apport de glucides complexes. Les étapes en bleu foncé sont celles qui sont modifiées, les flèches indiquent l'augmentation ↗ ou la diminution ↘ des concentrations des éléments concernés. Les traits pleins indiquent une augmentation de cette étape, les traits en pointillés une diminution.



**Figure XXI** : Modification du métabolisme hépatique par l'apport de glucides complexes. Les étapes en bleu foncé sont celles qui subissent des modifications.

### 3.3- Rôle des fibres solubles

Les fibres alimentaires sont des glucides pariétaux, mais elles font l'objet d'un paragraphe à part car les fibres, notamment la cellulose (fibre insoluble), sont une part très importante de l'alimentation du cochon d'Inde (voir partie III). Il est donc important de savoir comment l'apport en différentes fibres influence le développement de la stéatose hépatique.

De nombreux travaux de recherche, ont cherché à comprendre le mécanisme expliquant la diminution du cholestérol plasmatique et surtout du LDL lié au cholestérol, par les fibres solubles. Plusieurs hypothèses ont suggérées pour expliquer l'effet hypocholestérolémiant des fibres solubles.

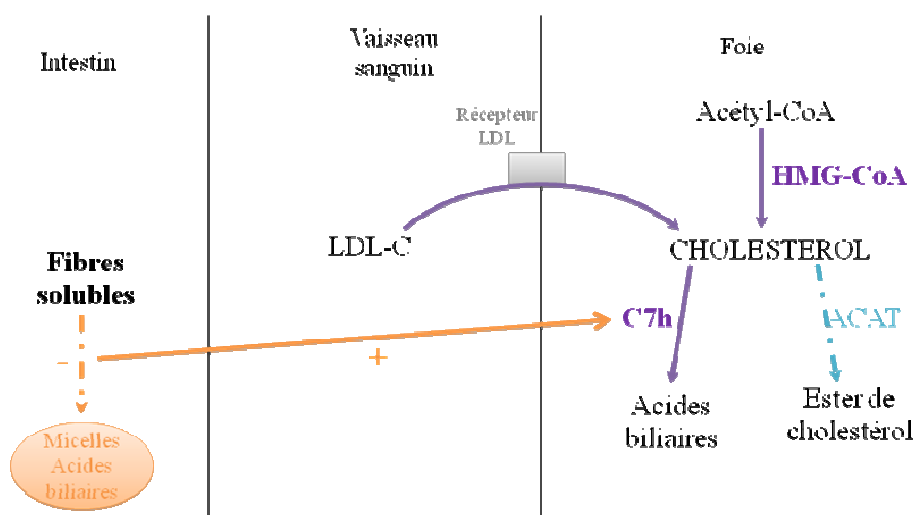
Une des hypothèses possibles serait que les fibres solubles peuvent se lier aux acides biliaires, d'où une diminution de la réabsorption des sels biliaires par l'intestin. Puis, il y aurait une diminution de la production des acides gras volatils dans le caecum et les fibres solubles interféreraient avec l'absorption des lipides. Enfin, les fibres solubles inhiberaient l'absorption des glucides, induisant une diminution de l'insuline, de la synthèse des lipides hépatiques et donc des VLDL [25].

Les fibres solubles sont divisées en trois catégories et, dans les différents travaux, les trois types sont représentés. Les pectines sont des polyosides que l'on retrouve dans les parois de nombreux fruits et légumes. La gomme de guar, représentant la catégorie des gommages, est extraite de la graine d'une légumineuse ; Elle est principalement composée de galactomannane. Le psyllium est une plante contenant de grandes quantités de mucilage, un autre type de fibre soluble.

### 3.3.1- Réaction générale à l'ingestion de fibres solubles

Les fibres solubles perturbent la circulation des acides biliaires en intervenant au niveau de la formation des micelles dans la lumière de l'intestin et en augmentant la quantité d'acides biliaires formées. Comme le recyclage des acides biliaires est très contrôlé, la synthèse de ces acides biliaires à partir du cholestérol hépatique est augmentée, ce qui induit un rétrocontrôle sur la C7h, enzyme de la régulation de la synthèse des acides biliaires (et étape limitante de cette synthèse). Cette enzyme possède un feedback négatif dépendant du flux d'acides biliaires excrétés par le foie. C'est l'altération de l'activité de C7h qui est l'étape centrale engendrant les modifications d'activité de l'HMGCoA réductase et de l'ACAT (voir figure XXII). Les fibres solubles ont donc un contrôle sur l'activité de la C7h [19].

Ce cycle conduit aussi au rétrocontrôle de la synthèse du cholestérol en jouant sur l'HMG-CoA réductase qui est l'enzyme limitante dans la synthèse du cholestérol, son activité est augmentée afin de maintenir la concentration hépatique de cholestérol stable. En effet, un seuil de concentration semble exister chez le cochon d'Inde : quand la concentration en cholestérol hépatique se trouve en dessous de ce seuil, l'HMG-CoA réductase est stimulée. Même si ce n'est pas le seul phénomène entraîné par les fibres solubles et permettant de diminuer la concentration en cholestérol circulant, c'est celui qui est le plus important [19] [20].



**Figure XXII** : Modification du cycle du cholestérol par l'apport de fibres solubles dans la ration.

La première étape, en orange, conduit à la diminution de la concentration en cholestérol dans le foie et, comme moins d'acides biliaires sont recyclés, leur production est augmentée. Puis, comme la concentration en cholestérol hépatique est basse, l'activité de l'HMG-CoA réductase est augmentée (en violet). Simultanément, l'activité des récepteurs LDL augmente pour favoriser l'entrée de cholestérol dans le foie (en violet), ce qui contribue à diminuer la concentration plasmatique en LDL lié au cholestérol. De plus, l'activité de l'ACAT est diminuée (en bleu) conduisant à la formation de VLDL moins riches en ester de cholestérol, qui sont ensuite excrétés et rapidement recapturés par les récepteurs LDL.

Roy *et al.* (2000) ont cherché à comprendre quels mécanismes étaient impliqués dans la diminution du LDL plasmatique lié au cholestérol lors de régime contenant des fibres solubles. Dans cette étude, les concentrations en LDL cholestérol, en apolipoprotéine B et en triglycéride plasmatique ont diminué de 44%, de 64% et de 22% respectivement, avec un régime riche en fibres solubles. Au niveau hépatique, le cholestérol libre et les triglycérides ont été diminués et les activités de l'HMG-CoA réductase et de la C7h ont été augmentées.

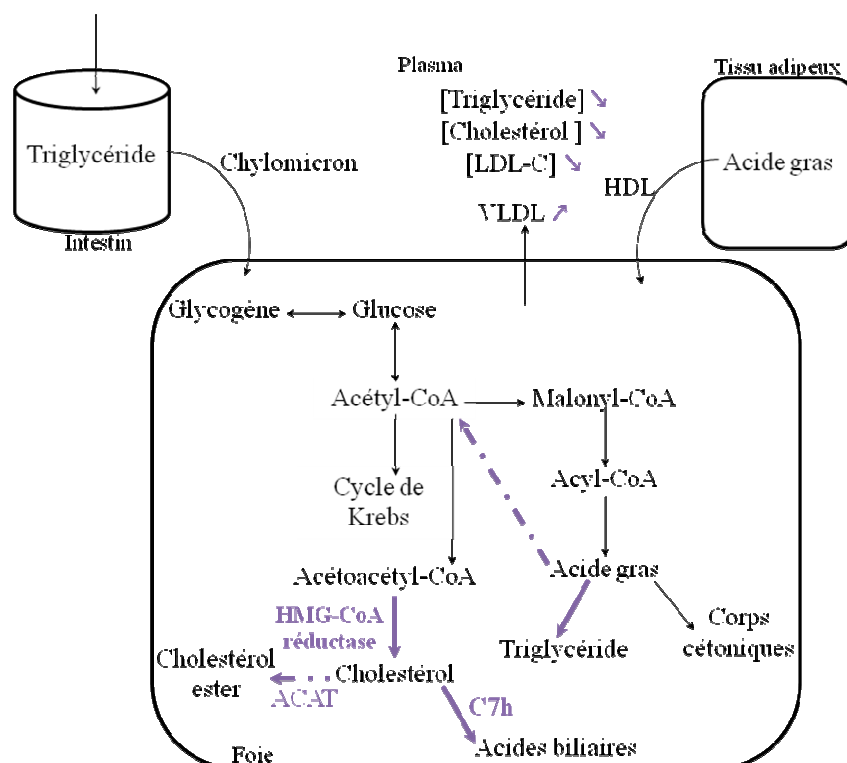
Les fibres solubles engendrent des modifications du profil des lipides plasmatiques et de la composition des lipoprotéines (voir tableau IV). La taille des particules de VLDL est augmentée, ce qui explique la plus grande concentration de VLDL liées au cholestérol avec, dans ces particules plus de triglycérides, de phospholipides et d'acides gras libres. Au contraire les particules de LDL sont plus petites et contiennent donc moins de cholestérol estérifié, d'acides gras libres et plus de triglycérides.

L'action des fibres solubles modifie aussi la composition des lipides hépatiques et l'activité des enzymes (voir tableau IV). L'activité de la C7h est augmenté, donc en faveur d'une augmentation de l'élimination du cholestérol sous forme d'acides biliaires. De ce fait, la synthèse de cholestérol est stimulée d'où une augmentation de l'activité de l'HMG-CoA réductase, par contre, celle de l'ACAT est inchangée ou diminuée quand il n'y a plus assez de cholestérol pour être estérifié (Voir figure XXIII).

**Tableau IV** : Modifications des concentrations des lipides et des lipoprotéines lors d'apport de fibres solubles dans la ration.

(↘ : diminution ; ↗ : augmentation ; = : même concentration)

	Niveau plasmatiques	Niveau hépatique
Cholestérol total	↘	=
Cholestérol estérifié		↗
Cholestérol libre		↘
Triglycérides	↘	↘
Apolipoprotéine B	↘	
HDL lié au cholestérol	=	
LDL lié au cholestérol	↘	
VLDL lié au cholestérol	↗	



**Figure XXIII** : Influence des fibres solubles sur le métabolisme hépatique.

L'étude de Shen *et al.* (1998) a permis de compléter l'explication de ce mécanisme. Une alimentation riche en fibres solubles ne génère aucun changement au niveau du cholestérol hépatique, de la sécrétion des apolipoprotéines B et des triglycérides, chez des femelles cochon d'Inde. Par contre, les VLDL étaient de plus grande taille et contenaient une plus grande quantité de triglycérides et de phospholipides. De ce fait, le taux de conversion des VLDL en LDL a été diminué, comme le flux des LDL contenant des apolipoprotéines B d'où une diminution de la concentration en LDL liée au cholestérol circulant. Avec ce type de régime, l'activité de la CEPT, qui engendre la formation de plus d'ester de cholestérol dans les VLDL, a diminué comme le taux de conversion des VLDL en LDL. La taille des LDL alors plus faible facilite leur catabolisme car leur élimination de la circulation est facilitée car les petites particules de LDL sont plus facilement prises en charge par les récepteurs des LDL (Voir figure XXIV).

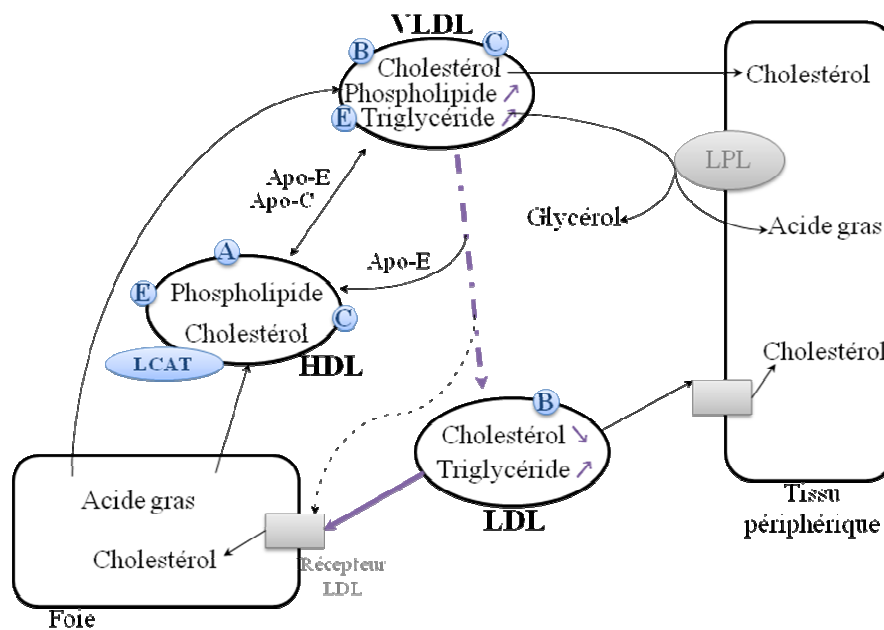


Figure XXIV : Influence des fibres solubles sur le métabolisme des lipoprotéines.

Au niveau hépatique, la consommation alimentaire de fibres solubles engendre des modifications modérées. On a une augmentation de la concentration en triglycérides hépatiques et une diminution de la synthèse de carnitine. Cette situation est donc favorable à la synthèse de triglycérides à partir des acides gras plutôt que leur utilisation dans la  $\beta$ -oxydation. La lipogenèse est aussi diminuée et les triglycérides moins excrétés, ce qui explique aussi leur accumulation dans le foie.

Ce régime augmente aussi la concentration en phospholipides dans les microsomes, donc diminue le ratio cholestérol libre/phospholipide dans les membranes cellulaires, ce qui augmente la fluidité des membranes et facilite donc l'excrétion du cholestérol.

### 3.3.2- Des réponses différentes selon le type et la concentration en fibre soluble

Plusieurs études ont montré que le cochon d'Inde mâle (ce type de recherche n'ayant pas été réalisé chez les femelles) répond différemment en fonction de la nature des fibres



solubles ajoutées dans son régime. Avec de la pectine (à partir de 7,5 g/100 g), la diminution de la concentration en cholestérol hépatique est élevée si l'ingestion de cholestérol est importante (0,25%), plus modérée quand l'ingestion est moindre [29]. La gomme de guar (quelque soit la quantité apportée) a l'effet inverse de la pectine [26] alors que le psyllium (7,5 g/100 g) diminue le cholestérol circulant de la même façon, quelque soit l'apport en cholestérol (0,04% et 0,25% ont été testé) [27].

Il semble y avoir une dose de pectine à partir de laquelle le métabolisme du cholestérol est altéré participant donc à sa diminution. Avec un régime riche en gras l'activité de l'ACAT est augmentée, mais quand on ajoute de la pectine à la ration, l'activité de l'ACAT diminue de manière dose-dépendante. De même, les récepteurs de l'apolipoprotéine B augmentent avec l'apport de fibres solubles dans la ration. Ces modifications qui dépendent de la concentration en pectine dans la ration, expliquent que la pectine diminue la concentration hépatique en cholestérol [29].

Avec le psyllium, il y a une augmentation de l'excrétion des acides biliaires, liée à l'augmentation de l'activité de la C7h, ainsi que de la synthèse d'acides biliaires, le tout contribuant à diminuer le taux de cholestérol hépatique. Le psyllium semble aussi diminuer l'absorption intestinale de cholestérol. Avec une faible ingestion de cholestérol, il n'y a pas de modification au niveau de la composition et de la quantité des VLDL.

Avec un régime riche en cholestérol, le métabolisme des VLDL est modifié. Au niveau de leur composition, ils sont plus riches en cholestérol qu'en triglycérides car le flux de cholestérol arrivant au foie est plus important ce qui augmente la taille des particules de VLDL excrétées. Le psyllium semble donc diminuer la conversion des VLDL en LDL car les particules de VLDL contenant plus de cholestérol sont moins converties en LDL. De plus, l'activité de la C7h n'est pas aussi augmentée qu'avec une ration contenant moins de cholestérol (0,04% contre 0,25%) [27].

Pour la gomme de guar, le mécanisme est moins bien compris, l'activité de la C7h n'est pas modifiée, ce qui laisse à penser que ce type de fibres solubles ne joue pas sur l'excrétion des acides biliaires. Au dessus de 0,25% d'apport en cholestérol, l'activité de l'HMGCoA réductase est inhibée et la gomme de guar ne permet pas de lever cette inhibition. L'activité de l'ACAT est corrélée négativement avec l'augmentation des apports en gomme de guar dans la ration. La gomme de guar est moins efficace pour diminuer le flux de cholestérol au niveau hépatique que la pectine [26].

### **3.3.3- Des réponses légèrement différentes entre les mâles et les femelles**

Non seulement les femelles sont plus sensibles à l'ingestion d'un régime riche en cholestérol mais, en plus, la réponse à l'ingestion de fibres solubles pour diminuer le taux de cholestérol plasmatique est moins efficace que chez les mâles. L'effet hypocholestérolémiant reste similaire mais de légères différences existent entre mâles et femelles.

Ce sont les mécanismes de régulation de l'homéostasie du cholestérol hépatique qui semblent différents.

Chez le mâle, un régime riche en cholestérol (0,25%) et en fibres solubles (à partir de 7,5%) engendre une augmentation de l'activité de l'HMGCoA réductase et de la C7h, alors que l'activité de l'ACAT est diminuée.

Chez la femelle, l'augmentation de l'activité de l'HMGCoA réductase et de la C7h est moindre, et la diminution de l'activité de l'ACAT est aussi plus faible que chez le mâle.

L'effet du régime riche en cholestérol semble surpasser l'effet des fibres solubles. Une hypothèse a été formulée chez la femelle : ce ne serait pas l'excrétion d'une quantité plus importante d'acides biliaires qui engendrerait une diminution du cholestérol circulant mais une diminution de l'absorption de ceux-ci au niveau intestinal.

La concentration en cholestérol hépatique plus importante chez la femelle que chez le mâle nourris avec un régime riche en gras, expliquerait la diminution de l'excrétion d'apolipoprotéine B (les diminutions des activités de l'HMGCoA réductase et de la C7h jouent aussi ce rôle), et aussi la diminution de la sécrétion de VLDL contenant du cholestérol, des triglycérides et d'apolipoprotéines B par le foie, donc expliquerait pourquoi, dans la même situation, un mâle sécrète plus de triglycérides [21]

Avec un régime riche en matières grasses, le flux de LDL lié aux apolipoprotéines B est plus diminué chez le mâle par rapport à la femelle : il y a donc plus de cholestérol circulant lié au LDL mais il y a aussi moins de particules de LDL. Chez la femelle, c'est une accélération de la captation des VLDL par l'apolipoprotéine B qui engendre une diminution dans la transformation des VLDL en LDL [21].

Différentes études menées par l'équipe de Fernandez, ont permis de montrer qu'il n'y a pas que le sexe ou la quantité de cholestérol ingéré qui expliquent les modifications métaboliques liées à l'ingestion de fibres solubles. Il semble aussi exister une variabilité interindividuelle.

### **3.4- Rôle de la vitamine C**

La vitamine C est essentielle à l'alimentation du cochon d'Inde, car le gène codant pour la L-gluconolactone oxydase est non fonctionnel dans cette espèce. L'apport actuellement recommandé est de 10 à 25 mg/kg, pour un animal en bonne santé, et de 30 à 60 mg/kg, pour un animal malade, en croissance ou pendant la gestation et la lactation.

Des études ont montré que les carences en vitamine C favorisaient la stéatose hépatique, chez le cochon d'Inde. Si l'apport alimentaire en vitamine C est insuffisant, la concentration hépatique en acide ascorbique diminue (elle passe de 1348 à 340 nmol/g de tissu [32]), et un régime riche en lipides aggrave encore cette situation (défaut d'absorption au niveau intestinal). Une prise insuffisante de vitamine C conduit à une hypercholestérolémie [22] [62] et à une hypertriglycéridémie [22] [98], et augmente le stress oxydatif [57].

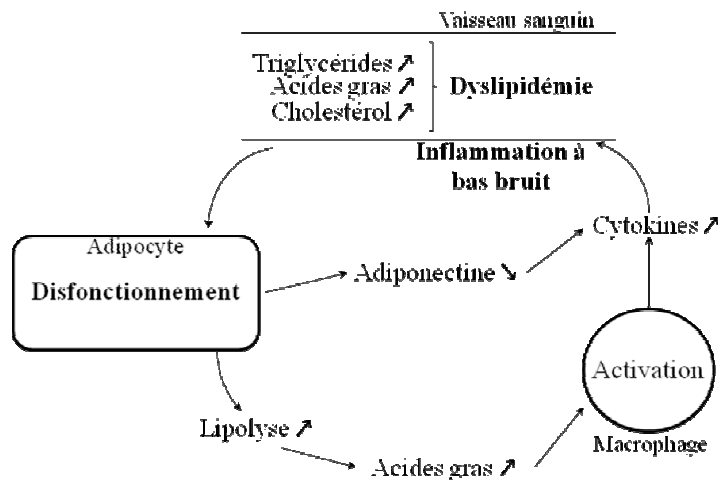
Une étude épidémiologique chez le cochon d'Inde de laboratoire a montré qu'il existe un lien entre une concentration sanguine faible en vitamine C, l'alimentation et les maladies non alcooliques du foie.

Un lien a été mis en évidence entre le surpoids et une concentration réduite en vitamine C dans le plasma. Ainsi, il a été prouvé que le score corporel est inversement proportionnel à la concentration plasmatique en vitamine C [40].

#### **3.4.1- Comment la vitamine C intervient dans le métabolisme des lipides**

Une partie de l'étude d'Ipsen *et al.* (2014) a permis de mettre en évidence un lien entre l'obésité et l'inflammation systémique qui en découle. En effet un cercle vicieux se crée par la

libération de cytokines inflammatoires lorsqu'une dyslipidémie est présente (voir figure XXV).

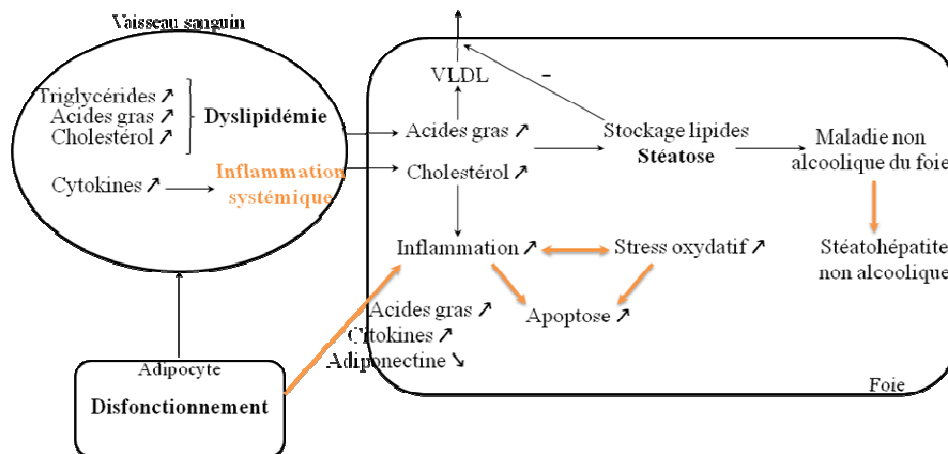


**Figure XXV** : Développement d'une inflammation à bas bruit lors d'une augmentation de la lipolyse. D'après [40].

Un régime trop riche en matières grasses conduit à une dyslipidémie et à un dépôt de gras, induisant une hypertrophie et une hyperplasie des adipocytes. Les macrophages sont responsables du maintien de l'inflammation via la sécrétion de cytokines. Un mauvais fonctionnement des adipocytes conduit à l'augmentation de la production de cytokines inflammatoires et diminuent la production de celles anti-inflammatoires (adiponectine). L'hypertrophie des cellules adipeuses conduit en parallèle à l'augmentation de la lipolyse et donc à l'augmentation de la concentration en acides gras plasmatiques. Les acides gras libres activent les macrophages et ainsi conduisent à l'augmentation de la production de cytokines inflammatoire.

Il semblerait que la vitamine C puisse réduire la concentration des lipides en circulation (triglycérides et LDL lié au cholestérol). Comme la vitamine C est un co-facteur de la cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase, catalysant la transformation du cholestérol en 7 $\alpha$ -hydroxycholestérol (étape limitante de la formation des acides biliaires), la carence en vitamine C augmente le taux de cholestérol circulant en réduisant son excrétion biliaire, ce qui conduit à une augmentation de la dyslipidémie, de l'inflammation systémique et du stress oxydatif, dans le foie.

Le cholestérol alimentaire et les acides gras libres engendrent le dépôt de lipides dans les hépatocytes. Normalement, ils sont pris en charge par les hépatocytes pour être exportés via les VLDL mais, quand les VLDL sont saturées, ils s'accumulent dans les hépatocytes. Cela peut conduire à un dysfonctionnement des mitochondries puis à un stress du réticulum endoplasmique (ROS), une lipotoxicité et une apoptose (Voir figure XXVI).



**Figure XXVI** : Effet supposé de la carence en vitamine C. D'après [40].  
Les étapes mises en jeu sont en orange.

La vitamine C intervient aussi dans la synthèse de la carnitine qui est indispensable au transport des acides gras vers les mitochondries pour la  $\beta$ -oxydation. L'apport de carnitine se fait directement par l'alimentation mais aussi par transformation depuis la lysine ou la méthionine et c'est cette étape qui nécessite de la vitamine C comme cofacteur [46] [99]. La carnitine étant disponible dans l'alimentation via les viandes principalement et les produits laitiers, le cochon d'Inde est obligé de la synthétiser.

### 3.4.2- Augmentation du stress oxydatif

Une synthèse de différentes études chez le cochon d'Inde a été réalisée afin d'évaluer le rôle de la vitamine C dans la dyslipidémie et le développement de stéatose hépatique non alcoolique [40].

Toutes les études ont été menées avec un groupe contrôle recevant de 5 à 1000 mg/kg d'aliment en vitamine C. Les groupes carencés en vitamine C ont reçu soit une complémentation de 0 mg/kg d'aliment pour les études de courte durée (4 semaines maximum), soit une complémentation minimale de 0,5 mg/kg d'aliment afin d'éviter le développement de scorbut chez les animaux. En effet, chez les cochons d'Inde, une faible dose de vitamine C suffit à éviter le développement du scorbut. Dans tous les cas, les études ont montré une augmentation du cholestérol et des triglycérides hépatique par rapport aux groupes témoins. Une des études a montré qu'un régime riche en gras a entraîné une lipidose aggravée avec une carence en vitamine C, notamment avec le développement de lésions de fibrose focale et de prolifération du tissu conjonctif. De plus, la vitamine C a été dosée dans le sang et dans le foie où elle s'est trouvée diminuée de 33% par rapport au groupe témoin ayant une alimentation normale. Une dose plus forte en vitamine C (100 mg/jour) a limité ces changements [40].

La vitamine C joue aussi un rôle dans la prévention du stress oxydatif, en augmentant l'expression et l'activité de nombreuses enzymes antioxydantes. Ces études montrent aussi qu'elle a un effet protecteur vis-à-vis de l'oxydation des protéines et des lipides hépatiques.

Cependant, de trop fortes doses de vitamine C semblent avoir des effets délétères. Une dose de 13 200 mg/kg a diminué les marqueurs hépatiques de l'oxydation comme le ferait

une dose normale mais a induit aussi une réduction du poids de l'animal et de l'activité de la glutathion réductase [40] [4]. De plus, de trop fortes doses en vitamine C peuvent causer des effets défavorables chez le cochon d'Inde (désordres gastro-intestinaux et diarrhée osmotique). Une autre étude portant sur l'effet d'une dose de 25 000 mg/kg de vitamine C n'a pas rapporté ce type d'effet secondaire [40] [80].

Dans l'étude de Tveden-Nyborg P *et al.* (2016)[92], les deux régimes riches en gras et sucres ont induit une diminution de la concentration en vitamine C dans le foie en comparaison avec le groupe contrôle. Cette diminution de la concentration en vitamine C, associée à l'augmentation de la l'oxydation de l'ascorbate (forme hydrosoluble de la vitamine C), est un signe de stress oxydatif. Cependant, dans cette étude avec un régime contenant 0,35% de cholestérol, les taux de glutathion et le ratio glutathion oxydé/glutathion n'ont pas été différents entre les groupes, ce qui montre que la balance rédox n'a pas été altérée et donc que le système antioxydant du glutathion n'a pas été dépassé.

Les molécules de LDL de petites tailles sont plus susceptibles à l'oxydation que celles de grande taille, l'étude de Fernandez *et al.* (1997) a montré qu'un apport de vitamine C en association avec un apport d'acides gras polyinsaturés protège les molécules de LDL contre l'oxydation. De plus, d'autres études ont permis de montrer que la vitamine C empêche la peroxydation des lipides dans les molécules de LDL et, si le phénomène a commencé, protège contre la suite de l'oxydation [22].

Les cytochromes P450 (CYP) sont présents dans les microsomes du foie et jouent un rôle central dans l'oxydation des métabolites, y compris les xénobiotiques. Lors d'une carence en vitamine C, leur composition est modifiée de façon sélective. Le manque de vitamine C, diminue le nombre et l'expression des cytochromes CYP1A1 et CYP1A2. L'expression de certains isozymes du cytochrome CYP3A est aussi altérée par le manque de vitamine C. La vitamine C semble stabiliser l'ARN messager de ces différents cytochromes lors de la transcription, mais le mécanisme exact est encore mal connu [63].

Cette réduction des cytochromes P450 conduit à la diminution de l'activité de C7h et à une augmentation du cholestérol estérifié, chez les cochons d'Inde ayant reçu une supplémentation insuffisante en vitamine C. Cela suggère que la synthèse du cholestérol diminue, son stockage hépatique augmente pour maintenir la concentration en cholestérol libre hépatique [20].

### **3.4.3- Action sur le foie**

Une carence en vitamine C engendre des perturbations au niveau du métabolisme des lipides.

La carence en vitamine C agit à deux niveaux, d'une part, via une augmentation du cholestérol hépatique et, d'autre part, via une diminution de la carnitine.

L'augmentation du cholestérol hépatique est due à une diminution de l'activité de la C7h donc une diminution de la transformation du cholestérol en acides biliaires. Afin de maintenir stable la concentration en cholestérol libre dans le foie, la synthèse de cholestérol diminue (via l'activité de l'HMGCoA réductase), alors que son stockage est augmenté, d'où une plus grande concentration d'esters de cholestérol et une augmentation de l'activité de l'ACAT qui joue un rôle dans la régulation de la concentration en cholestérol hépatique (voir figure XXVII).

La vitamine C diminue la concentration en carnitine hépatique, ce qui diminue le transport des acides gras dans les mitochondries, il y a une accumulation d'acides gras dans le cytoplasme des hépatocytes qui favorise la synthèse et le stockage de triglycérides [20].

Le nombre de récepteurs à l'apolipoprotéine B/E est diminué lors de carence en vitamine C, donc le catabolisme des LDL est diminué, car les LDL sont moins pris en charge par le foie. Il n'y a pas de changement au niveau de la sécrétion des VLDL qui contiennent des triglycérides, quel que soit l'apport en vitamine C, mais le déficit génère une excrétion plus importante des petites particules de VLDL (voir figure XXVII).

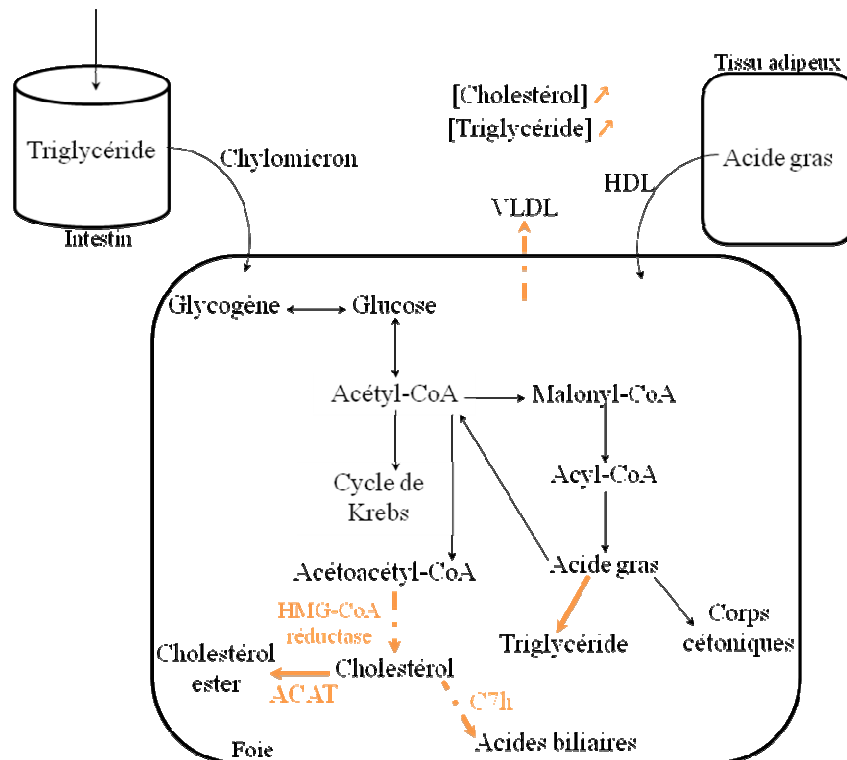
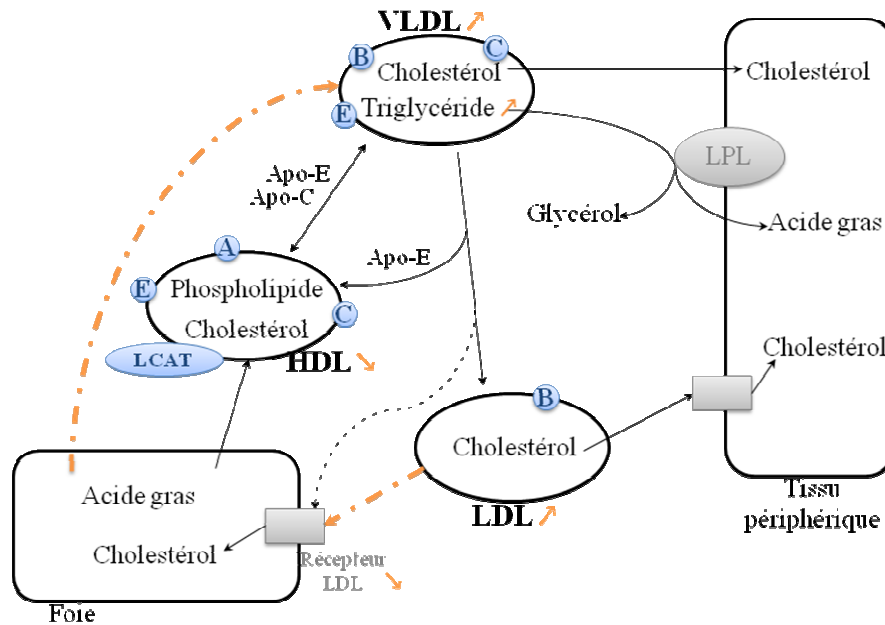


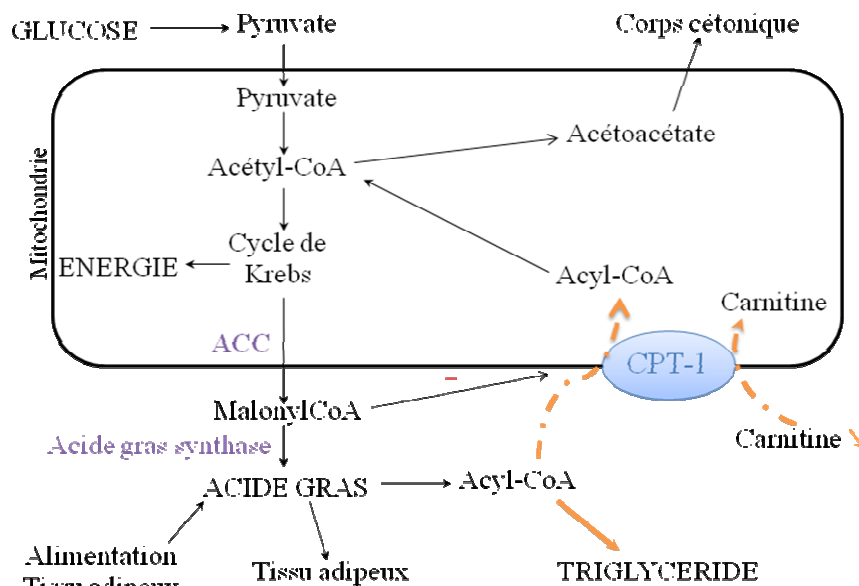
Figure XXVII : Modification du métabolisme lipidique lors d'une carence en vitamine C.

Au niveau plasmatique, la concentration en triglycérides est augmentée lors de carence en vitamine C pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il y a une plus grande excrétion des triglycérides au travers des VLDL et une diminution de l'activité des LDL. On observe aussi une augmentation des apolipoprotéines B contenues dans les VLDL, des VLDL et des LDL liées au cholestérol, et moins de HDL. Les petites particules de VLDL sont plus facilement transformées en LDL, puis le manque de récepteurs génère une accumulation des LDL dans le sang. Les plus grosses particules de VLDL contiennent plus de cholestérol et sont plus difficilement prises en charge par le métabolisme des LDL d'où une hypercholestérolémie (Voir figure XXVIII).



**Figure XXVIII :** Modification du métabolisme des lipoprotéines lors d'une carence en vitamine C.

L'apport de carnitine exogène entraîne une augmentation de la formation des corps cétoniques mais diminue le stockage des triglycérides dans le foie. Il y a, en parallèle, une augmentation du  $\beta$ -hydroxybutyrate provenant de la  $\beta$ -oxydation des acides gras. Plusieurs études ont montré que la carence en vitamine C réduisait la concentration hépatique en carnitine, ce qui engendre une diminution du transport des acides gras dans les mitochondries et favorise leur transformation en triglycérides, ce qui engendre un stockage plus important de triglycérides dans le foie et d'autres tissus (voir figure XXIX).



**Figure XXIX :** La carence en vitamine C favorise la formation des triglycérides.

#### **3.4.4- Action sur les transporteurs de la vitamine C au niveau hépatique**

Il existe deux formes du transporteur sodium dépendant de la vitamine C (SVCT1 et SCVT2), un manque d'apport en cette vitamine augmente leur expression. Lors d'une carence chronique mais modérée en vitamine C, l'expression de SVCT1 est augmentée, alors que lorsque l'on a une carence plus importante, c'est l'expression de SVCT2 qui est fortement augmentée.

Le transporteur SVCT1 a une forte capacité de prise en charge de la vitamine C mais une faible affinité pour celle-ci, alors que SVCT2 prend en charge moins de molécules mais avec une affinité beaucoup plus importante. Le foie s'adapte donc au changement des apports en favorisant l'expression des transporteurs se qui permet une meilleure entrée de vitamine C [86].

#### **3.4.5- Risque de stéatose lors de l'oxydation de solution multi vitaminique**

Les solutions multi-vitaminiques sont parfois utilisées dans les pays anglophones pour l'alimentation par voie parentérale des jeunes cochons d'Inde anorexiques et privés de leur mère. En France cette technique n'est pas encore utilisée.

La photooxydation des solutions multivitaminiques engendre la formation de peroxydes [16].

Les vitamines contenues dans ce type de solution, une fois oxydées conduisent à la formation de peroxydes et de produits de dégradation pouvant engendrer une augmentation de la lipogenèse, une diminution du transport des lipides du foie vers les tissus et une diminution de la  $\beta$ -oxydation des acides gras [33]. Cependant, dans l'étude de Chessex *et al.* (2002), les peroxydes et les radicaux libres formés n'étaient pas les médiateurs du développement de la stéatose car le lien entre la stéatose, révélée par l'examen histologique et la concentration en isoprostane (radical libre, marqueur de stress oxydatif) dans le foie, n'a pas été démontré. Même si le mécanisme n'est pas identifié, il faut toujours protéger les solutions multi-vitaminiques (plusieurs ont été testées) de la lumière afin de diminuer la sévérité du développement de la stéatose. Il semble donc qu'un des composés soit sensible à la photo-oxydation sans que celui-ci ait été identifié.

Une autre étude de Knafo *et al.* (2005) a permis d'aller un peu plus loin dans la compréhension de ce mécanisme. Les propriétés antioxydantes de l'acide ascorbique sont liées à sa possibilité d'être transformé de façon réversible en déhydroascorbate. Le déhydroascorbate peut être dégradé sous l'action de la lumière par la riboflavine oxydée, formant des molécules ayant les mêmes fonctions que le peroxyde, mais ce mécanisme nécessite du temps. Or, lors de nutrition parentérale totale, les poches sont protégées de la lumière mais pas les tubulures et le temps d'administration est lent (environ 4 heures). De plus, les poches contiennent de la riboflavine qui s'oxyde lors de photo-oxydation et libère des peroxydes. La dégradation du déhydroascorbate conduit à la formation de molécules stimulant l'acétylCoA carboxylase qui semble être responsable de l'accumulation des triglycérides dans le foie. Même si le glutamate est un élément important intervenant dans l'activation de l'acétylCoA carboxylase, la lipidose hépatique présente une gravité en lien avec la concentration en vitamine C.



### **3.5- Les antioxydants**

L'action de la vitamine C et son rôle antioxydant ont été décrits plus haut (3.4, partie II) mais la vitamine C n'est pas la seule molécule antioxydante pouvant intervenir sur le développement de la stéatose hépatique.

#### **3.5.1- Supplémentation en Vitamine E ou l' $\alpha$ -tocophérol**

Lorsque les cochons d'Inde sont nourris avec un régime riche en lipides, l'ajout de vitamine E permet de diminuer la concentration en triglycérides hépatiques. Les récepteurs hépatiques CD36 facilitent l'assimilation des lipides par le foie. La vitamine E permet de diminuer le stockage des lipides dans le foie en régulant la transcription du gène codant pour le récepteur CD36.

Dans l'étude de Podszum *et al.* (2014), les cochons d'Inde ont été divisés en plusieurs groupes, avec un groupe recevant un régime riche en gras (21% de matières grasses et 0,15% de cholestérol), et un autre groupe le même régime avec l'ajout de 250 mg/kg d' $\alpha$ -tocophérol. Le poids du foie a augmenté dans le groupe ayant reçu un apport en vitamine E. L'action principale de la vitamine E intervient sur le gène permettant la transcription du récepteur CD36 qui, dans plusieurs études, est inhibé par la vitamine E. Dans d'autres espèces, la carence en vitamine E a conduit à une augmentation de la transcription de ce gène. Dans l'étude de Podszum *et al.* (2014), il a été montré que l'action de la vitamine E ne se fait pas au niveau des récepteurs nucléaires de ce gène (leur concentration est inchangée). L'hypothèse émise est donc l'intervention de la vitamine E en phase post-traductionnelle, conduisant à un nombre de récepteurs moins important, donc à une diminution de l'arrivée des lipides dans le foie.

#### **3.5.2- Effets de la carence en méthionine et en choline**

La méthionine et la choline interviennent dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras et dans la formation des VLDL. La carence en choline impacte aussi la sécrétion des VLDL. Les carences conduisent donc à un dépôt de lipides dans le foie avec des régimes riches en lipides et en glucides. Cela contribue aussi au développement d'un stress oxydatif et à la production de cytokines néfastes pour le foie [87] [18]. Les ALAT sont très augmentés dans ce cas.

A la suite de ces carences, on observe une stéatose péricentrale qui se développe rapidement chez la souris, puis de l'inflammation et de la fibrose. La vitesse de développement de ces lésions est très différente selon l'espèce de rongeur, mais est toujours présente [87] [18].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le développement d'une stéatose à la suite d'une carence en méthionine et choline. Tout d'abord, il y a une perturbation de la synthèse de la phosphatidylcholine (phospholipide indispensable à la formation des lipoprotéines). Puis, l'augmentation de la production des molécules pro-inflammatoires (interleukine 6...) augmente le stress oxydatif et entraîne le développement de la fibrose [18].

Lorsqu'une lipidose hépatique est suspectée, de la S-adénosyl-méthionine (SAME) peut être apportée. La SAME intervient à plusieurs endroits dans l'organisme : au niveau du foie, elle permet de maintenir la fluidité membranaire en intervenant dans la formation des

phospholipides, elle entraîne aussi la production de méthylthioadénosine, indispensable au fonctionnement des hépatocytes et à la transcription des gènes [55] [42].

La dose et la durée d'utilisation de la SAME sont cependant importantes à respecter, un dérèglement du métabolisme de la méthionine conduisant à une hyperméthioninémie hépatotoxique chez le cochon d'Inde et le rat. Cependant, les recherches chez les petits mammifères sont peu nombreuses, mais, lors de son utilisation, des enzymes hépatiques mesurés sont diminués [42].

Actuellement, les doses de SAME pour les petits mammifères ont été extrapolées à partir de celles utilisées chez les chiens et chats. On utilise donc 20 mg/kg une fois par jour sans effet secondaire [42].

### **3.5.3- Action des caroténoïdes : exemple de la lutéine**

Plusieurs études ont permis de montrer que la lutéine permettait une diminution de la concentration en cholestérol plasmatique, du stress oxydatif et de l'inflammation au niveau aortique [49] [48]. La lutéine est un élément antioxydant grâce à sa structure.

L'étude de Kim *et al.* (2012) a montré que la lutéine pouvait prévenir les dommages causés au foie des cochons d'Inde nourris avec un régime riche en cholestérol, en réduisant l'oxydation des lipides et atténuant la production de cytokines pro-inflammatoires.

Avec une supplémentation en lutéine de 0,1 g/100 g d'aliment, les concentrations en lutéine dans le foie et le plasma ont été augmentées. Il n'y a pas eu de différence dans la concentration hépatique en cholestérol total mais la répartition a été différente : il y a eu plus de cholestérol estérifié que de cholestérol libre chez les cochons d'Inde nourris avec le régime ayant été supplémenté en lutéine par rapport au groupe contrôle (régime riche en gras, 35% de l'énergie de la ration et en cholestérol 0,25 g/100 g).

La concentration en malondialdéhyde hépatique (produit final de l'oxydation des lipides et du stress oxydatif) était plus faible chez les cochons d'Inde supplémentés en lutéine. La concentration en lutéine hépatique était inversement proportionnelle à la concentration en malondialdéhyde hépatique, ce qui montre que la lutéine inhibe la peroxydation des lipides.

Les concentrations plasmatiques d'ALAT et d'ASAT n'ont pas été modifiées par l'apport de lutéine.

Au niveau des cytokines pro-inflammatoires hépatiques, la concentration en TNF- $\alpha$  a été diminuée avec l'apport de lutéine mais les concentrations en interleukine-1 $\beta$  et en protéine-1 chimiotactique des monocytes n'ont pas été différentes entre les deux groupes. L'action de la lutéine a lieu directement au niveau nucléaire, en diminuant la synthèse des ARN messager des cytokines.

La lutéine exerce des effets antioxydants et anti-inflammatoires et protège contre la dégénérescence hépatique en réduisant le cholestérol libre dans le foie, l'oxydation, et en atténuant la réponse inflammatoire.

## **IV- Influence de l'animal**

### **4.1- Lien entre l'état d'embonpoint de l'animal et le développement de la stéatose**

Plusieurs études ont montré que différents régimes n'ont pas permis d'observer des différences de poids des cochons d'Inde en fonction des groupes [1] [69]. Le fait qu'un cochon d'Inde ait une note d'état corporel correct ne permet donc pas d'exclure le développement d'une lipodose hépatique lors d'une anorexie. Une alimentation déséquilibrée par rapport aux besoins de l'espèce peut engendrer une stéatose sans qu'aucun signe de surpoids ne soit visible [111].

Cependant, le pronostic déjà réservé, est moins favorable chez un cochon d'Inde en surpoids. Il est donc important d'avoir une idée du score corporel de l'animal. Une fiche permettant d'évaluer le score corporel du cochon d'Inde se trouve en annexe 1.

### **4.2- Action de l'augmentation de l'exercice**

Après un exercice, la concentration en triglycérides plasmatiques diminue et celle du HDL lié au cholestérol augmente [19] [93].

Il est donc important de laisser sortir un cochon d'Inde domestique au moins une fois par jour, sous surveillance et dans des conditions d'environnement ne lui permettant pas de se blesser ou d'ingérer des aliments ou des objets mauvais pour lui. Si un enclos est installé dans un jardin, il faut faire attention à la présence de plantes toxiques et au soleil, un coup de chaleur pouvant être rapidement fatal dans cette petite espèce [78].

L'étude de Sustin et Haskel (1994) a montré que les cochons d'Inde ayant une activité physique (ici utilisation d'un tapis de course spécial) de 30-40 minutes par jour, pendant 6 semaines, avaient une concentration plasmatique en triglycérides circulants plus faible et une augmentation du taux de HDL lié au cholestérol, par rapport à un groupe témoin sédentaire. Oscari *et al.* (1990) ont montré que cette diminution en triglycérides circulant est due à une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase qui restaure le stockage des triglycérides dans les muscles [20].

L'exercice semble donc permettre de redistribuer les lipides dans l'organisme, en mobilisant le stock de lipides des tissus adipeux soit pour augmenter le stockage des triglycérides dans les muscles, soit pour utiliser les lipides stockés, notamment le cholestérol, par le foie.

### **4.4- Différences entre les mâles et femelles**

Il a été montré par Fernandez *et al.* (2001) que les cochons d'Inde femelles avaient des concentrations plasmatiques en HDL plus élevées et en LDL plus faibles que les mâles. Chez les femelles ovariectomisées, les concentrations plasmatiques en LDL, en apolipoprotéine B et en triacylglycérol sont plus grandes que chez les femelles entières, mais la concentration en HDL est toujours plus importante que chez les mâles [21] [83].

Les femelles ovariectomisées ont une concentration plus importante en LDL lié au cholestérol que les mâles et les femelles entières. Chez les femelles, la taille des particules de LDL est plus importante que chez les mâles.

De plus, les concentrations en cholestérol et en triacylglycérol hépatiques sont plus importantes chez les femelles entières que chez les mâles ou les femelles stérilisées.

Au niveau plasmatique, le taux de cholestérol et d'apolipoprotéine B est plus important chez les femelles que chez les mâles [20] [21] [83] [85].

## V- Chez l'homme utilisation de traitement médicamenteux

Chez l'homme, plusieurs traitements médicamenteux existent ou sont en cours de test pour soigner la stéatose hépatique non alcoolique, l'athérosclérose, le diabète... Le cochon d'Inde a servi de modèle expérimental, aussi ces médicaments pourraient être utilisés dans cette espèce. Une liste non exhaustive est recensée dans le tableau V. Chez le cochon d'Inde, ces xénobiotiques ne sont pas utilisés car la réalimentation suffit en général pour guérir l'animal. Lors d'une prise en charge précoce d'une anorexie franche, des protecteurs hépatiques, comme le Zentonil<sup>ND</sup> contenant principalement du SAME, peuvent être utilisés [42].

**Tableau V** : Liste non exhaustive de traitements contre le développement de la stéatose hépatique non alcoolique utilisés chez l'homme et testés sur le cochon d'Inde.

	Famille	Molécule	Action	
<b>Médicaments</b>	Statine	Atorvastatine	Réduction stockage hépatique des lipides	[54][17]
		Pitavastatine		[75][59]
		Rosuvastatine		[60]
	Inhibiteur des MTTP	JTT-130		[2]
	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II	Telmisartan Lorsatan	Antihypertenseur, anti-fibrotique hépatique	[95]
	Biguanides	Metformine	Antidiabétique, diminue le stockage de triglycérides dans le foie	[73]
	Glucagon-like polipeptide-1	Liraglutide	Diminue la sévérité des lésions hépatiques	[73]
<b>Médecine alternative</b>	Sodium/glucose cotransport 2	Dapagliflozin	Antidiabétique, diminue secondairement les lipides hépatiques	[73]
	Thiazolidinediones	Pioglitazone	Encore en recherche, diminue la fibrose hépatique	[73]
	Vitamine E		Diminue les lipides hépatiques	[75]
	Stérol	Sistostanol	Diminue le cholestérol hépatique	
	Caroténoïdes	Lutéine	Effet antioxydant et anti-inflammatoire	[49][48]
	Polyphénols	Flavonoïdes	Effet antioxydant sur les LDL	

## Partie III : ASPECTS PRATIQUES

Même un cochon d'Inde en bon état général (sans surpoids) peut déclencher une lipidose hépatique lors d'une anorexie de courte durée. Dans cette partie, deux éléments d'intérêt seront présentés : d'une part, comment détecter le développement de ce phénomène et, d'autre part, comment gérer la réalimentation en clinique vétérinaire.

### I- Mise en évidence d'une lipidose hépatique chez un cochon d'Inde en clinique vétérinaire

Après une semaine avec un régime contenant 1% de cholestérol, Ostwald *et al.* (1977) ont montré qu'il existait une accumulation de lipides dans le foie. Une autre étude a montré qu'un régime avec 0,33% de cholestérol et 10% de matières grasses pendant 8 à 24 semaines induisait un foie plus gros et des marqueurs de souffrance hépatique augmentés (ALAT,  $\gamma$ GT), ainsi que des dépôts lipidiques dans le foie, visibles à l'examen histologique [97] [68].

Lors du développement d'une stéatose hépatique, on a des modifications à la fois cliniques et biochimiques, détectables à l'aide d'examens complémentaires. Ces modifications sont non spécifiques mais leur présence, un examen clinique, plus le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse doivent faire penser au développement d'une lipidose hépatique, dans cette espèce.

#### 1.1- Paramètres biochimiques

L'exploration du foie fait partie du bilan sanguin de routine et permet de détecter un grand nombre d'affections hépatiques, de suivre leur évolution et parfois de donner un pronostic.

Cette exploration se divise en quatre catégories [12], avec :

- **Les tests de cytolysse hépatique** : ils permettent de mettre en évidence un phénomène de lyse des hépatocytes. Des enzymes comme l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT) et la lactate déshydrogénase (LDH), passent dans le sang (les valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de ces enzymes sont présentées dans le tableau VI). L'activité des ALAT est prépondérante dans le foie par rapport aux autres organes (notamment le muscle) d'où son utilisation pour détecter une cytolysse hépatique. Lors de phénomène inflammatoire ou de nécrose, on a une forte augmentation des ALAT et, en suivant cette enzyme dans le temps, une diminution de 50% de la valeur de départ en quelques jours est de bon pronostic [47]. Les ASAT et LDH ne sont pas spécifiques du foie. Les modifications de leurs concentrations plasmatiques peuvent être liées au stress (par exemple de la manipulation) ou de leur synthèse dans d'autres tissus, en particulier dans les muscles mais aussi dans les reins et dans le cœur... Il est donc intéressant d'y associer le dosage de la créatine kinase (CK) afin d'essayer de dissocier une modification au niveau musculaire (la concentration plasmatique des deux enzymes est alors élevée) d'une altération d'origine hépatique. Les ASAT étant aussi présents dans les globules rouges, un hémocrite peut aider à l'interprétation lors d'élévation la concentration plasmatique de cette enzyme.

- **Les tests de la fonction biliaire** : ils sont basés sur la mise en évidence des perturbations du métabolisme hépatique de certaines molécules. Les dosages de la bilirubine

et des acides biliaires font partie de ces tests. Dans le cas d'une lipidose hépatique, ces dosages sont très peu intéressants chez le cochon d'Inde. En effet, les modifications de la bilirubinémie sont rarement présentes chez les cochons d'Inde car les ictères sont rares.

- **Les tests évaluant la cholestase** : le foie et la vésicule biliaire sont liés, quand la bile ne peut pas s'écouler (obstruction, inflammation), la phosphatase alcaline (PAL) et la gamma glutamyltransférase ( $\gamma$ GT), sécrétées par les cellules épithéliales des voies biliaires, passent dans la circulation sanguine. La quantité de PAL circulante peut être modifiée de façon endogène, lors de stress, d'hypercorticisme ou de façon exogène. Lors de lipidose hépatique chez le chat, on a souvent une élévation modérée à marquée des PAL mais des  $\gamma$ GT dans les normes (ou légèrement augmentées) [15].

- **Les tests évaluant la fonction hépatocellulaire** : ces dosages permettent de savoir si le foie peut synthétiser (urée, albumine, protéines, facteurs de coagulation) ou dégrader (ammoniaque, bilirubine, cholestérol) certains éléments. Seuls, ces dosages ne permettent pas de conclure à une insuffisance hépatique, mais la présence de signes cliniques évocateurs (polyuro-polydipsie, hypoalbuminémie avec œdème déclive et retard de cicatrisation, troubles des troubles de l'hémostase) et l'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres enzymes (ALAT, PAL ou ASAT) permettent de conclure.

**Tableau VI** : Valeurs usuelles des paramètres hépatiques chez le cochon d'Inde, d'après [12] [13] [78]. Variation de ces paramètres lors de lipidose hépatique ( $\nearrow$ , augmentation ; =, dans les valeurs usuelles).

Paramètres	Valeurs usuelles	Lipidose hépatique	
Fonction hépatique	ALAT	0-61 U/L	= à $\nearrow$
	ASAT	0-90 U/L	= à $\nearrow$
	LDH	0-515 U/L	
	CK	0-2143 U/L	
Fonction excréto-biliaire	Bilirubine totale	0-0,9 mg/dL	$\nearrow$
	Acides biliaires	0-84,5 $\mu$ mol/L	$\nearrow$
Cholestase	PAL	0-418 U/L	$\nearrow$
	$\gamma$ GT	0-13 U/L	= à $\nearrow$
Fonction hépatocellulaire	Protéines totales	42-68 g/L	
	Albumine	21-41 g/L	
	Cholestérol	12-65 mg/dL	
	Urée	0,09-0,32 g/L	

Lors de lipidose hépatique chez le chat, il est important de suivre et de corriger les désordres électrolytiques. Chez le cochon d'Inde, il n'existe pas de travaux permettant de montrer si cette étape est aussi importante à réaliser dans cette espèce mais, dans le doute, il peut être intéressant de réaliser un ionogramme à l'admission, voire de le suivre au cours du temps.

La limite de ce suivi reste la difficulté à prélever du sang de façon régulière chez le cochon d'Inde. Il est donc important d'envisager la balance bénéfice/risque lors de cette étape.

## **1.2- Radiographie**

La radiographie abdominale ne permet pas de diagnostiquer une lipidose hépatique, mais elle peut être utile dans le diagnostic de la cause de l'anorexie. Elle permet aussi de se faire une idée globale de la taille et de la conformation du foie. Ainsi, lors de stéatose hépatique, une hépatomégalie est le plus souvent présente, ce qui se traduit sur la radiographie par un foie dépassant le cercle de l'hypochondre et avec des bords émoussés, sur une vue de profil [12].

## **1.3- Echographie**

Chez le cochon d'Inde, l'échographie est parfois difficile en raison de la présence du tube digestif très développé chez cette espèce et qui contient de grandes quantités d'air. L'échographie du foie est intéressante. De façon physiologique, le parenchyme hépatique est homogène, proche de l'échogénicité du cortex rénal ou de la rate. L'aspect de la vésicule biliaire est proche de celle des autres mammifères de compagnie [12].

## **1.4- Cytologie hépatique**

Pour réaliser une cytologie hépatique, le prélèvement est réalisé par cytoponction à l'aiguille fine de façon échoguidée. Une biopsie pour analyse histopathologique est aussi possible mais plus invasive. Une étude comparative, chez le chien et le chat, de Roth (2001) a montré que pour le diagnostic d'une lipidose, la cytologie et la biopsie génèrent le plus souvent les mêmes résultats [15]. Si l'on ne souhaite pas grader la lipidose, juste la mettre en évidence, la cytologie semble suffisante.

Le prélèvement contient facilement des hépatocytes et des cellules sanguines provenant de la contamination par du sang périphérique. Les hépatocytes sont larges (25 à 30  $\mu\text{m}$ ) et apparaissent ovales à polygonales avec des cellules marginées en bordure. Le cytoplasme apparaît basophile avec parfois quelques ponctuations éosinophiles. Le noyau est rond à ovale homogène et légèrement excentré dans la cellule, il contient de la chromatine assez condensée et deux nucléoles de grande taille.

Sur un frottis normal on peut parfois voir des cellules de l'épithélium biliaire, des cellules mésothéliales, des lymphocytes, des macrophages... Des pigments biliaires verdâtres sont aussi parfois visibles.

Les cellules de l'épithélium biliaire apparaissent comme de petites cellules rondes en amas, avec un noyau rond avec une chromatine granuleuse à homogène, et un fin cytoplasme.

Les cellules mésothéliales sont plus angulaires, le plus souvent en strates ou sont plus ovales, avec un cytoplasme éosinophilique.

Les macrophages, quand ils sont présents, contiennent souvent des pigments d'hémosidérine, signe du catabolisme de l'hémoglobine. Une trop grande quantité de ces pigments peut être le signe d'une anémie hémolytique ou d'une inflammation chronique.

Lors de lipidose hépatique, l'apparence des hépatocytes est modifiée, il y a de nombreuses et larges vacuoles claires contenant les lipides qui ont été dissous pendant le processus de coloration. Les hépatocytes sont souvent altérés, on a alors de nombreux petits

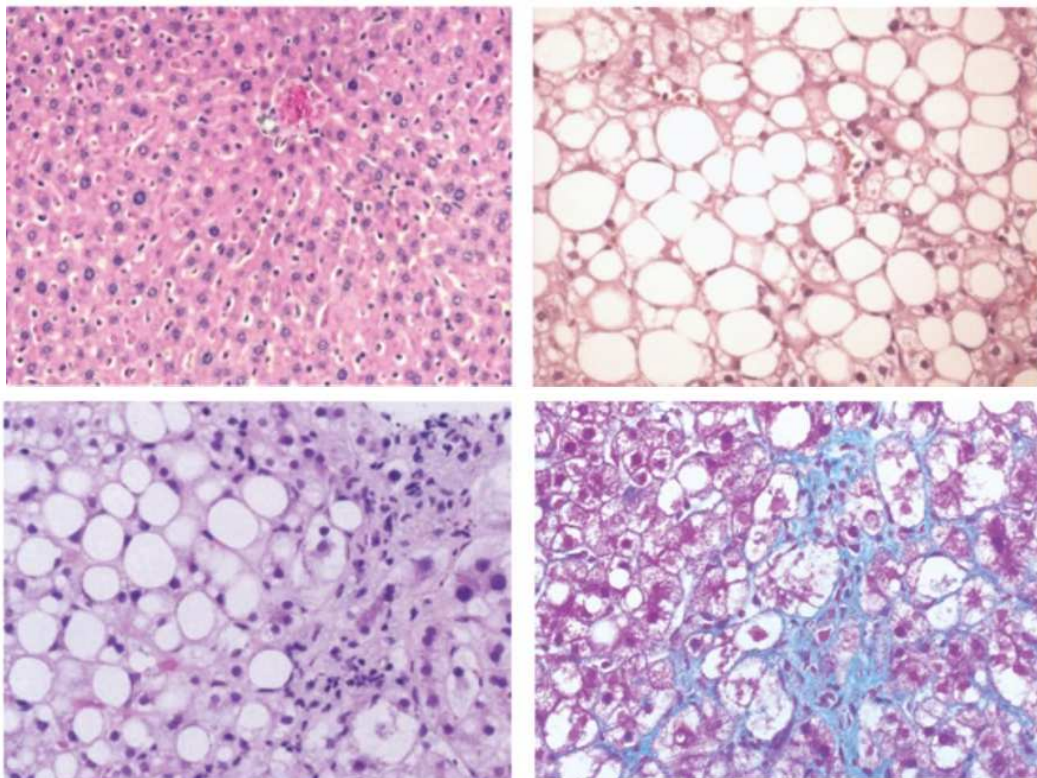
noyaux libres répartis sur le frottis avec un fond ressemblant à du cytoplasme normal. Lors de l'étalement du prélèvement sur la lame, le frottis a un aspect graisseux.

### 1.5- Examen histologique

Le prélèvement pour cette étape peut être réalisé à différent moment de la démarche diagnostique, soit grâce à une biopsie punch échoguidée, soit lors d'une laparotomie (exploratrice ou médicale) ou bien lors de l'autopsie.

Pour avoir une vue d'ensemble du foie, il faut que le prélèvement contienne au minimum 15 espaces portes [15]. Pour conclure au diagnostic d'une stéatose par histologie, il faut que 5% des hépatocytes soient touchés [87].

Lors de lipidose hépatique, on peut constater un dépôt anormal de globules gras. Des signes de fibrose sont aussi présents, notamment avec un dépôt de collagène autour de la veine centrale et dans les zones péricentrales (voir figure XXX).



**Figure XXX** : Evolution histologique de la stéatose hépatique [7].

En haut à gauche, coupe histologique d'un foie normal. En haut à droite, stéatose hépatique avec présence de nombreuses vacuoles lipidiques. En bas à gauche, développement d'une inflammation lobulaire. En bas à droite, développement d'une fibrose hépatique autour d'hépatocytes de taille importante.

La stéatose des hépatocytes est classifiée en deux catégories :

- soit les macrovésicules sont caractérisées par de larges vacuoles lipidiques occupant une grande partie du cytoplasme et repoussant le noyau en périphérie de la cellule,
- soit les microvésicules sont caractérisées par de nombreuses petites vacuoles lipidiques, le noyau se retrouve alors au centre de la cellule.



Le plus souvent la stéatose est centrolobulaire et macrovésiculaire, mais elle peut toucher les cellules tout le long des lobules et des microvésicules sont souvent visibles aussi.

Lors de développement plus important, on observe une inflammation intralobulaire modérée caractérisée par la présence de lymphocytes, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles et un ballonnement hépatocellulaire caractérisé par un gonflement des hépatocytes avec un cytoplasme quasi-inexistant, le tout souvent accompagné de fibrose. Des corps de Mallory peuvent aussi être présents ; ils apparaissent comme une structure éosinophile faisant penser à un amas de microfilaments.

Un système permettant de grader le développement de la stéatose a été établi par Brunt *et al.* en 1999 et confirmé par Kleiner *et al.* En 2005. Cette méthode permettant de scorer la lipidose est appelée «NAFLD activity score», NAFLD étant l'abréviation anglaise de stéatose hépatique non alcoolique. Elle a été réalisée pour le diagnostic chez l'homme mais est utilisable chez l'animal [87]. Cela permet de grader plusieurs éléments caractéristiques du développement de la stéatose hépatique qui sont présentés dans le tableau VII.

**Tableau VII** : « NAFLD activity score » ou score des stéatoses hépatiques non alcooliques [52]  
Critères permettant de définir le stade d'une stéatose hépatique.

Caractère d'intérêt	Grade	Définition
Stéatose	0	< 5% des hépatocytes
	1	5-32% des hépatocytes
	2	33-66% des hépatocytes
	3	> 66% des hépatocytes
Localisation	0	Zone 3
	1	Zone 1
	2	Toute zone
	3	Panlobulaire
Microvésicules	0	Présence
	1	Absence
Fibrose	0	Absence
	1	Périsinusoidal ou périportal
	1A	Léger, zone 3, périsinusoidal
	1B	Modéré, zone 3, périsinusoidal
	1C	Portal ou périportal
	2	Périsinusoidal et portal ou périportal
	3	Fibrose
	4	Cirrhose
Inflammation des lobules	0	Absence
	1	< 2 foyers sur 200 champs
	2	2-4 foyers sur 200 champs
	3	> 4 foyers sur 200 champs
Petit agrégat de macrophages	0	Présence
	1	Absence
Lipogranulome	0	Présence
	1	Absence
Inflammation porte	0	Absence à minimale
	1	Présence
Hépatocytes ballonnés	0	Absence
	1	Quelques cellules
	2	Grande quantité
Corps acidophiles	0	Absent à rare
	1	Beaucoup
Macrophages pigmentés	0	Absent à rare
	1	Beaucoup
Mitochondries géantes	0	Absent à rare
	1	Beaucoup
Corps de Mallory	0	Absent à rare
	1	Beaucoup
Noyaux glycogénés	0	Absent à rare
	1	Beaucoup

Chez l'animal, on peut utiliser un système simplifié car déterminer le stade exact de la stéatose à peu d'intérêt en pratique [84] [65]. Ce système est décrit dans le tableau VIII ci-dessous.

**Tableau VIII** : Système simplifié pour scorer la stéatose hépatique, d'après [65].

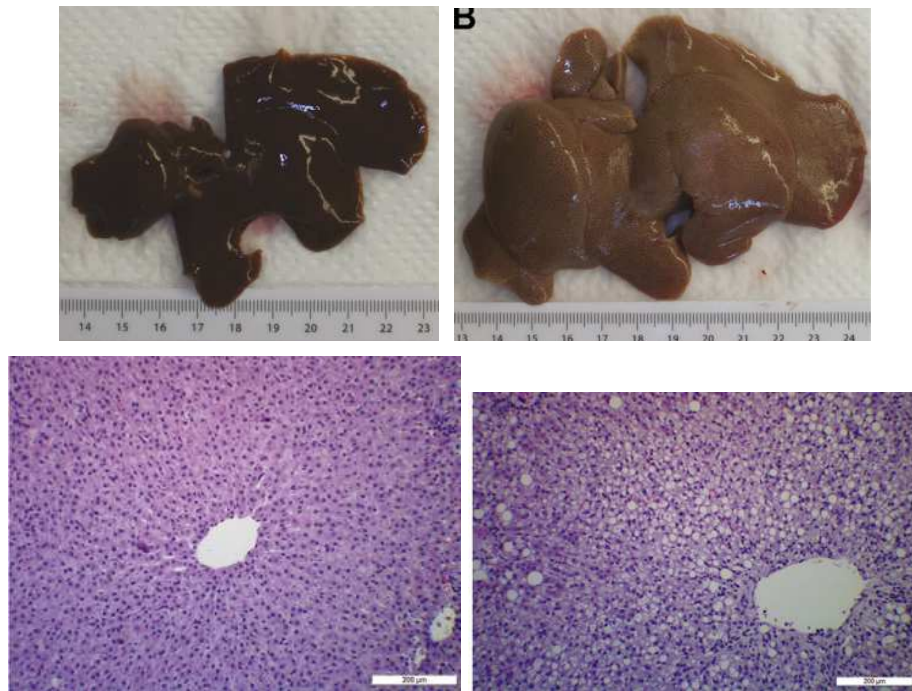
Caractère d'intérêt	Grade	Définition
<b>Stéatose</b>	0	<b>Pas ou peu de stéatose visible</b> , moins de 5% des hépatocytes atteints
	1	<b>Légère stéatose</b> , 5 à 32% des hépatocytes sont touchés, prédominance de macrovésicules
	2	<b>Stéatose modérée à sévère</b> , 33 à 66% des hépatocytes sont touchés avec un mélange de macro et microvésicules
	3	<b>Stéatose sévère</b> , plus de 66% des hépatocytes sont atteints avec un mélange de macro et microvésicules
<b>Inflammation du système porte et des lobules</b>	0	Pas ou peu d'inflammation
	1	Inflammation légère
	2	Inflammation modérée à sévère
	3	Inflammation sévère
<b>Degré de fibrose gradé en fonction de la déposition du collagène</b>	0	Pas ou peu de fibrose
	1	Fibrose légère
	2	Fibrose modérée à sévère
	3	Fibrose sévère

Un autre système existe, le SAF système (Stéatose, Activité inflammatoire et Fibrose), il permet d'aller un peu plus loin, en graduant de façon semi-quantitative la stéatose, l'activité inflammatoire et la fibrose [84].

## 1.5- Autopsie

En pratique c'est souvent l'autopsie qui révèle la présence d'un foie stéatosique si aucun autre examen complémentaire n'a été réalisé.

Macroscopiquement, le foie est de taille plus importante, les bords sont émoussés, la couleur est plus claire que pour un foie normal et les lobules sont plus visibles (voir figure XXXI). Au touché, la texture d'un foie stéatosique est plus friable que celle d'un foie normal [92].



**Figure XXXI** : Photographies de foies de cochon d'Inde à l'autopsie et images histologiques correspondantes. D'après [92]

En haut, photographie de foies de cochons d'Inde ayant reçu deux régimes différents, à gauche le régime contrôle, à droite le régime riche en gras. En bas, image de l'examen histologique d'une coupe des foies présentés en haut. A gauche, on a une image histologique normale et à droite des vésicules lipidiques, signes de stéatose, sont présentes.

## II- Alimentation du Cochon d'Inde

Le cochon d'Inde est un rongeur herbivore strict, monogastrique. Dans la nature il se nourrit d'une grande diversité de végétaux (légumes principalement, fruits). Sa physiologie est adaptée à son régime alimentaire (dents à croissance continue, adaptées à la découpe ou au broyage des végétaux...).

### 2.1- Particularités alimentaires

#### 2.1.1- Particularités biologiques

Les cochons d'Inde sont néophobes, il est donc important de les habituer jeunes à une grande variété d'aliments. Tout changement dans l'alimentation doit se faire progressivement en ajoutant le nouvel aliment pendant 8 à 10 jours. Un cochon d'Inde peut même se détourner de son légume préféré si celui-ci subit des changements d'odeur, de forme, de goût... La période du sevrage est donc importante car conditionne la future alimentation de l'animal [34].

Dans la nature, la plus grande partie de la journée est consacrée à manger et éviter les prédateurs. Les cochons d'Inde réalisent de nombreux petits repas mais la plus grande partie de l'ingestion quotidienne est réalisé le matin et le soir. Ils ont besoin de ronger et il leur arrive de ronger leurs jouets ou les barreaux de leur cage. Cette espèce n'a pas tendance à cacher ou stocker des aliments [78] [36].

## **2.1.2- Particularités physiologiques**

Le cochon d'Inde possède quelques particularités en ce qui concerne son processus de digestion.

### ***2.1.2.1- Le tube digestif***

Le tube digestif est très long, plus de deux mètres, ce qui explique la lenteur du transit dans cette espèce, de 13 à 30 heures. La vidange gastrique commence 4 à 6 heures après le repas et n'est complète qu'après 7 à 10 jours. Les aliments se superposent en couches dans l'estomac qui n'est donc jamais vide. La capacité de stockage de l'estomac est de 15 à 25mL [100].

Les premières étapes de la digestion sont les mêmes que chez les autres monogastriques. Le bol alimentaire arrive dans le caecum environ 48 heures après ingestion. La digestion des fibres peut donc débiter à la jonction caeco-colique, grâce aux sécrétions biliaires, à un apport de bicarbonates et urée provenant de la digestion gastrique (servant d'apport azoté aux bactéries), aux bactéries et aux protozoaires présents dans le caecum [50]. Ces éléments permettent la libération des acides gras volatils qui passent directement dans le sang en traversant la paroi caecale. Les acides gras volatils maintiennent un pH bas, ce qui permet d'éviter un développement trop important de la flore bactérienne.

L'équilibre de cette flore est fragile et toute modification dans l'alimentation ou la prise d'antibiotique, par exemple, peut la modifier et créer des troubles.

La fermentation bactérienne est donc réalisée dans le caecum et le colon proximal. Outre les acides gras volatils, les bactéries produisent d'autres éléments intéressants pour l'animal, comme des vitamines qui seront valorisées grâce à la coprophagie.

### ***2.1.2.2- La coprophagie***

La coprophagie est l'ingestion de crottes d'origine caecale, prélevées directement à l'anus ou dans la litière pour les animaux obèses ou gestants. Ce phénomène est important car il permet de réensemencer le caecum, de récupérer des nutriments produit par les bactéries caecales (protéines en petites quantités, vitamines du groupe B dont l'apport journalier est couvert par ce phénomène indépendamment de l'alimentation, vitamine K...) et un nouveau passage des fibres dans le tube digestif améliore leur utilisation.

Comme chez le lapin, deux types de crottes sont produites, les dures et sèches, d'une part, et les molles et humides, d'autre part. Les molles sont les caecotrophes, le cochon d'Inde en bonne santé les ingères, en retrouver dans la litière doit alerter le propriétaire sur la santé de son animal [34].

## **2.2- Besoin énergétique**

Un cochon d'Inde adulte à l'entretien a un besoin énergétique métabolisable journalier de 210 kcal/kg. Il est augmenté lors de modification du stade physiologique (voir tableau IX) [70] [44] [11] [3].

**Tableau IX** : Besoin énergétique du cochon d'Inde en fonction du stade physiologique. D'après [70] [44].

Stade physiologique	Besoin énergétique kcal/kg/j
<b>Animal en entretien</b>	210
<b>Animal en croissance</b>	420
<b>Femelle en gestation</b>	315
<b>Femelle en lactation</b>	420

## **2.3- Autres besoins**

Le besoin hydrique est de 100 mL/kg/j [70].

### **2.3.1- Lipides**

Les lipides doivent représenter au moins 3% de la matière sèche (MS) de la ration, afin d'apporter les acides gras essentiels et permettre l'absorption des vitamines liposolubles (vitamines A, D, K et E). Chez les petits mammifères, l'acide linoléique est l'acide gras le plus important et doit représenter 1% de la ration. Un déficit en acide linoléique a des répercussions sur l'état de la peau qui devient sèche et plus susceptible aux infections. L'apport par les végétaux est suffisant pour couvrir les besoins en acides gras essentiels du cochon d'Inde, il est donc inutile de compléter la ration.

### **2.3.2- Glucides**

La cellulose vraie est le seul glucide indispensable au cochon d'Inde. Elle est importante car elle assure plusieurs rôles, comme un rôle de lest, sur la motricité intestinale et sur le phénomène de coprophagie, sur le contrôle de la satiété et une fonction énergétique. Les glucides pariétaux sont importants pour permettre l'usure des dents, les mouvements engendrés par la mastication du foin permettent une usure correcte de la table dentaire.

La ration doit contenir au minimum 10% de cellulose brute afin d'éviter de déclencher des troubles (diarrhée, trichophagie), l'idéal étant une teneur supérieure à 13% de la matière sèche et un optimum de 16 à 18% [13] [88].

Les fourrages (foin ou herbe) doivent être apporté à volonté et représenter au minimum 70% de la ration alimentaire du cochon d'Inde.

### **2.3.3- Protéines**

Quel que soit le stade physiologique de l'animal, l'apport en protéines végétales doit être de 16 à 20% de la matière sèche selon les sources, le plus important étant la qualité des protéines. Elles permettent l'apport en acides aminés essentiels que le cochon d'Inde ne synthétise pas naturellement comme la méthionine (0,39% de la ration), le tryptophane (0,16 à 0,25%), l'arginine (0,3%) et la cystine (acide aminé semi-essentiel, 0,03%). Si le régime est pauvre en méthionine et en arginine cela peut être en partie compensé si le régime apporte plus de glycine que nécessaire. Cependant, un apport trop important de protéines prédispose les cochons d'Inde à l'entérotoxémie et contribue à la diminution de la durée de vie de l'animal [34] [43] [74] [82].

### 2.3.4- Minéraux

Les minéraux doivent représenter 8,7% de la matière sèche de la ration. Les principaux sont le calcium, le phosphore, le magnésium et le potassium (voir tableau X). Le rapport phosphocalcique est idéalement compris entre 1,5 et 2 [8] [11]. Un excès de phosphore est mal toléré car il diminue de moitié l'absorption de calcium, de magnésium et de potassium. Un excès de calcium peut être toléré si la ration n'est pas carencée en magnésium. Chez le cochon d'Inde, le calcium est entièrement éliminé dans les urines, donc le risque de lithiase est augmenté. Le foin de luzerne est donc déconseillé car trop riche en calcium, et l'apport de végétaux riches en calcium doit être limité.

**Tableau X** : Apport en minéraux de la ration. D'après [67] [44].

<b>Elément Minéral</b>	<b>Taux nécessaire dans la ration (%)</b>
<b>Calcium</b>	0,8 à 1,2
<b>Phosphore</b>	0,4 à 0,6
<b>Magnésium</b>	0,08
<b>Potassium</b>	0,4 à 0,5

### 2.3.5- Vitamines

Chez le cochon d'Inde, l'apport recommandé en vitamines est comparable à celui d'autres espèces (voir tableau XI) sauf en ce qui concerne la vitamine C dont le cochon d'Inde nécessite une complémentation journalière. Les vitamines A, D, K et E sont liposolubles et donc stockées par l'organisme dans les tissus adipeux et le foie, leur apport journalier est donc moins indispensable que les vitamines hydrosolubles (groupe B et C) que l'organisme n'a pas la possibilité de stocker.

Le cochon d'Inde ne possède pas la L-gluconolactone oxydase, enzyme nécessaire à la synthèse de vitamine C à partir du glucose donc son apport quotidien est indispensable à vie. Chez un cochon d'Inde adulte à l'entretien, l'apport doit être de 10 à 25 mg/kg et doit augmenter lors de modification du stade physiologique ou lors de maladie, pour passer à 30 à 60 mg/kg. Des quantités plus basses peuvent être apportées mais une dose journalière de 20 mg/kg permet une amélioration des défenses immunitaires [34] [9].

Il n'y a pas actuellement de consensus quand à la dose de vitamine C qui doit être apportée au cochon d'Inde mais les apports de 20 mg/kg en entretien et de 60 mg/kg pour les autres stades physiologiques et lors de maladie semblent être communément admises par de nombreux auteurs. Il est cependant possible de monter jusqu'à 100 mg/kg.

Il est important de bien choisir le mode d'administration de la vitamine C. En effet, beaucoup de compléments doivent être dilués dans l'eau de boisson. Or, la vitamine C est dégradée par la lumière et sa concentration chute généralement de plus de 50% en 24 heures, mais cela dépend de nombreux paramètres (type de récipient, température, dureté de l'eau). Certaines croquettes ont complétement en vitamine C mais le procédé de fabrication joue sur sa stabilité. Certaines croquettes voient la quantité de vitamine C diminuer rapidement après ouverture (diminution de 50% du taux de vitamine C en 90 jours après confection si le stockage se fait à 22°C), alors que d'autres sont formulés avec une forme stabilisée de la vitamine C (il faut tout de même les conserver à moins de 22°C pour assurer la stabilité). Il est possible d'apporter de la vitamine C avec des végétaux riches en vitamine C comme du persil, du poivron, de l'orange... mais la quantité ingérée ne peut pas être réellement

contrôlée et, souvent, il s'agit de végétaux riches en calcium. L'idéal reste donc d'apporter la vitamine C directement par voie orale, sous formes liquide ou sous forme de cachets stabilisés. Le cochon d'Inde prend très bien ces derniers comme une friandise et cela permet le contrôle de l'apport quotidien même si les granulés ou les légumes apportés à côté contiennent aussi de la vitamine C, car l'hypervitaminose C n'est pas un danger pour l'animal. Cependant, il est important de choisir un complément contenant seulement de la vitamine C car les compléments multi-vitaminiques peuvent entraîner d'autres hypervitaminoses néfastes pour l'animal.

**Tableau XI** : Apports recommandés en vitamines de la ration à l'entretien. D'après [67] [44].

Vitamines	Taux nécessaire dans la ration
<b>A</b>	7 à 10 mg/kg d'aliment
<b>B1</b>	2 à 6 mg/kg d'aliment
<b>B2</b>	3 mg/kg d'aliment
<b>B3</b>	10 mg/kg d'aliment
<b>B5</b>	20 mg/kg d'aliment
<b>B6</b>	2 à 3 mg/kg d'aliment
<b>B12</b>	6 mg/kg d'aliment
<b>C</b>	10 à 25 mg/kg d'animal/j
<b>D</b>	1000 à 2000 UI/kg d'aliment
<b>E</b>	1,5 à 6 mg/j
<b>K</b>	5 mg/kg d'aliment

## 2.4- Bilan : la ration alimentaire du cochon d'Inde

La ration doit donc être composée de 70% de fourrage au minimum. L'apport de fourrage se fait à volonté, ce qui permet un tri. L'apport du foin est conseillé dans un râtelier ce qui permet de limiter les refus car les cochons d'Inde ne consomment pas de foin souillé.

L'apport en végétaux frais doit être de 8% du poids vif de l'animal. Il est important de varier les aliments proposés : salades, endives, navets, poivrons, céleris, fenouils... L'apport de végétaux riches en vitamine C est toujours intéressant comme les poivrons verts et rouges, les tomates, les oranges, les kiwis... en limitant si possible les végétaux trop riches en calcium comme le chou, le persil, les épinards...

L'apport d'aliments extrudés (ou granulés) correspondent à 2% du poids vif de l'animal maximum et doivent être de bonne qualité avec un taux de cellulose supérieur à 13%. L'apport de granulés à volonté favorise fortement l'obésité car ils sont très appétant et énergétiques et sont peu satiétogènes. En effet, chez le cochon d'Inde, la satiété est dépendante de la distension du tube digestif et non des apports en énergie métabolisable de l'aliment (régulation physique plutôt que chimique). A volonté, les aliments extrudés sont donc ingérés en excès et favorisent l'obésité et donc le développement de stéatose hépatique.

Les mélanges de graines sont à proscrire car ils permettent un tri par l'animal au profit des graines riches en gras, par rapport aux croquettes présentes dans ces mélanges. Si l'on regarde les compositions de ces mélanges, ils sont équilibrés mais le tri génère une ingestion de lipides trop importante, ce qui conduit aussi à l'obésité et au développement de stéatose hépatique.



Les friandises de type barres de céréales sont à proscrire en raison de leur richesse en glucides cytoplasmiques car souvent assemblées avec du miel, et en gras (de 4 à 30% selon la composition). De même, les fruits doivent être distribués en quantités limitées.

Le cochon d'Inde en captivité n'est souvent pas capable de réguler son ingestion. Il est donc important de surveiller et limiter ses apports alimentaires. Pour être au plus près de ses conditions de vie dans la nature, il est important de fractionner la ration en 2 à 3 repas par jour et, comme l'activité est plutôt crépusculaire et nocturne, l'apport doit se faire le matin et le soir, la partie de la ration la plus riche (granulés) étant apportée plutôt le soir. Les végétaux frais doivent être lavés et séchés avant d'être distribués.

### **III- Gestion de la réalimentation**

L'alimentation par voie entérale est la méthode la plus utilisée pour maintenir les besoins métaboliques chez un patient en état critique du moment que le problème ne se situe pas au niveau de la tête.

L'alimentation assistée implique le plus souvent le gavage avec un aliment adapté mais un mélange maison peut être réalisé.

La voie parentérale n'est pas utilisée en pratique en France, donc ce point ne sera pas détaillé.

#### **3.1- Les modalités de l'alimentation assistée**

Après une anorexie de seulement un ou deux jours, la lipidose hépatique peut se développer chez le cochon d'Inde. Il est donc important d'apporter une alimentation entérale rapidement afin de contrôler le phénomène. Pour cela il faut couvrir les besoins énergétiques du cochon d'Inde en divisant l'apport en plusieurs repas réparti sur la journée.

Le poids est aussi un indicateur important à suivre et une perte, même faible et même chez un animal obèse, doit conduire à mettre en place une alimentation assistée.

Il est important de suivre le poids de l'animal tous les jours ainsi que l'état d'hydratation afin d'apporter suffisamment de calories et d'eau à l'organisme. Ce qui doit être apporté dépend de la méthode d'administration et de la maladie considérée. Pour éviter la lipidose, maintenir l'apport énergétique aux besoins semble suffisant [81] [72].

#### **3.2- Aliments disponibles**

Il existe des aliments à diluer qui sont adaptés au caractère herbivore ou carnivore de l'espèce ciblée (Oxbow critical care, Emeraid...). Pour le cochon d'Inde, on choisit une préparation pour herbivores [38] [67].

Ce type de mélange est utilisable pour tous les types de gavage présentés plus loin. Ils ont été formulés pour limiter les risques de fausse déglutition et de rejet pendant l'administration.

Dans ces spécialités, pour les herbivores, l'apport en fibres est élevé alors que l'apport en gras et en glucides cytoplasmiques est réduit. La caecotrophie est conservée lors de gavage avec ces aliments car leur composition est adaptée et équilibrée pour les cochons d'Inde.

### 3.2.1- Oxbow animal health – Critical care et Critical care fine grind®

Le produit Oxbow Critical care® (Oxbow Pet Products, Murdock, Nebraska, USA) est formulé pour les herbivores. Il s'utilise chez les petits mammifères mais aussi chez les reptiles herbivores.

Le taux de fibres insolubles est compris entre 21 et 26% de matière brute, car ce produit est constitué de foin de fléole broyé. Le taux de protéine est de 16% au minimum [104] [105]. Les apports en calcium et phosphore sont légèrement inférieurs aux recommandations (voir 2.3.3 de cette partie) mais le rapport phosphocalcique est compris entre 2 et 3.

L'énergie métabolisable apportée par cet aliment est exprimé en kcal/g de poudre sèche (2,7 kcal/g). Lors du mélange, en général d'une dose de poudre pour 1,5 doses d'eau, on obtient un mélange apportant une énergie de 1,9 kcal/mL. Il est cependant plus facile de calculer la quantité de poudre sèche nécessaire, l'ajout d'eau pouvant varier entre les préparateurs et la méthode de distribution utilisée [72]. Les doses ou les grammes de poudre sèche à utiliser sont présentés en fonction du poids de l'animal (Voir tableau XII). Ces valeurs apportées par le fabricant sont indiquées comme une dose journalière à apporter à l'animal, or si l'on considère un cochon d'Inde d'1 kg, l'apport énergétique serait alors de 71 kcal. Ce tableau étant construit pour les petits mammifères herbivores de façon générale, il faut donc adapter à chaque cas et à la maladie considérée. Pour gérer une lipidose hépatique, comme les besoins journaliers doivent être couverts on administrera la dose indiquée à chaque prise et on réalisera 3 à 4 repas par jour.

De façon classique, les doses indiquées dans le tableau XII sont à administrer en 3 à 4 repas et la préparation doit être réalisée à chaque administration et ne se conserve pas plus de 24 heures au réfrigérateur une fois préparée.

**Tableau XII** : Dose de poudre sèche à utiliser en fonction du poids du cochon d'Inde. D'après [104].

Poids de l'animal (kg)	Poudre sèche	
	Dose	Gramme
0,5	1,7	15,6
1	2,9	26,3
1,5	4	35,6
2	4,9	44,1
2,5	5,8	52,2
3	6,6	59,8
4	8,2	74,2
5	9,8	87,8

L'Oxbow Critical care fine grind® (Oxbow Pet Products, Murdock, Nebraska, USA) est une autre formulation qui a la même composition. Son intérêt principal est une mixture plus fine facilitant l'utilisation par sonde. En effet, une dilution d'une dose de poudre pour trois doses d'eau permet d'être utilisée avec des sondes à partir d'un diamètre de 5 French. Selon une étude, il est même possible d'utiliser cette formulation avec des sondes plus petites, jusqu'à 3,5 french. Pour cela il est conseillé de suivre les recommandations de l'utilisation d'une sonde (voir section 4 de cette partie). Son utilisation est donc la même que précédemment [105].

### 3.2.2- Laferber's Emerald Herbivore®

L'aliment Laferber's Emerald Herbivore® (Lafeber Company, Cornell, Illinois, USA) a été formulé pour des animaux en état critique. Il est riche en fibres, en glucides digestibles et en lipides. Son utilisation se veut temporaire et il est conseillé de ne pas l'utiliser plus de 5 à 7 jours consécutifs chez les animaux nécessitant des fourrages grossiers dans leur alimentation, comme le cochon d'Inde [102].

Le mélange en poudre contient 32% de cellulose brute, 19% de protéines brutes et 9,5% de matières grasses. Il contient des acides aminés essentiels et un mélange de glucides pariétaux et cytoplasmiques pour l'apport en énergie. Les apports recommandés pour un cochon d'Inde sont donc respectés, avec une quantité de lipides élevée, adaptée à une perte d'état général importante. Une fois dilué, ce mélange apporte une énergie métabolisable de 1,32 kcal/mL avec 32% de fibres insolubles soit 2,95 kcal/g de poudre [101].

Au niveau de la dilution, les produits sont vendus avec deux doseurs, un de 15 mL et l'autre de 5 mL. On mélange une dose de 15 mL avec 60 mL d'eau et une dose de 5 mL pour 20 mL d'eau. Cette dilution permet une utilisation facile avec les sondes de 5 French, et pour des sondes plus petites, il faut augmenter la dilution.

Chez le cochon d'Inde, il est conseillé d'utiliser 4 doses de 15 mL de poudre par jour réparties en 4 repas sur la journée (pour un animal de moins de 500g, au dessus, la fréquence peut être augmentée). Il est recommandé de réalimenter progressivement l'animal, donc la quantité par repas est augmentée progressivement. Le premier repas doit correspondre à 1% du poids corporel, le deuxième à 2% du poids corporel et le troisième et quatrième à 3% du poids vif de l'animal. Les quantités à administrer à chaque repas en fonction du poids de l'animal sont indiquées dans le tableau XIII. Il est important d'adapter ces doses en fonction de la réponse de l'animal, notamment de sa prise de poids. S'il perd du poids le nombre de repas et la quantité par jour peuvent être augmentés [102].

**Tableau XIII** : Quantité de mélange d'Emeraid® Herbivore à administrer à chaque repas. D'après [102].

Poids	Premier repas	Deuxième repas	Troisième repas et suivant
100g	1mL	2mL	3mL
500g	5mL	10mL	15mL
1kg	10mL	20mL	30mL
2kg	20mL	40mL	60mL

### 3.2.3- Supreme Science Recovery® et Recovery Plus®

L'aliment Supreme Science Recovery® (Supreme Pet Foods, Suffolk, United Kingdom) contient un taux de fibres insolubles de minimum 19%. Il a été formulé pour le lapin mais peut être utilisé chez d'autres petits herbivores comme le cochon d'Inde, les tortues herbivores... Il contient des prébiotiques (fructo-oligosaccharides). Au niveau de son utilisation, il est conseillé d'utiliser un sachet de 20 g par kg de poids vif par jour ce qui fait un apport en énergie métabolisable de 50 kcal. La dilution est de 20 g dans 70 mL d'eau. Une fois préparé, le mélange se garde 12 heures au réfrigérateur [109] [110].

L'aliment Supreme Science Recovery plus® (Supreme Pet Foods, Suffolk, United Kingdom) contient lui au minimum 25% de fibres insolubles. En plus des prébiotiques, il est enrichi en probiotiques (*Saccharomyces cerevisiae*), en vitamine C 1000 mg/kg, en camomille et en chardon Marie (ou artichaut sauvage). Cette formulation permet de couvrir les besoins

des cochons d'Inde avec plus de fibres et est donc plus adapté. De même que pour le Recovery, il est conseillé d'utiliser un sachet de 20 g par kg de poids vif par jour ce qui fait un apport en énergie métabolisable de 55 kcal. La dilution est de 20 g dans 90 mL d'eau. Avec cette dilution, on obtient une concentration de 20 mg/kg de poids vif de vitamine C, qui convient à un animal à l'entretien. Comme ce type d'aliment est utilisé quand l'animal ne peut pas manger seul ou qu'il est malade (sonde de gavage), il faut donc apporter un complément en vitamine C pour atteindre la dose de 60 mg/kg [109] [110].

### **3.2.4- Autres possibilités**

Si les aliments de réalimentation tout prêts ne sont pas disponibles, on peut mixer et mélanger avec de l'eau des granulés riche en fibres (au moins 15%). Le mélange est cependant moins homogène et plus difficile à utiliser avec une sonde mais convient lors d'administration à la seringue. En dessous de 12% de cellulose brute le risque de diarrhée est augmenté.

Les pots pour bébé (épinards...) seraient utilisables mais l'apport en fibres est insuffisant chez le cochon d'Inde.

Il est aussi possible de réaliser soi-même un mélange à partir de légumes frais comme solution de dépannage. L'une des possibilités est de mélanger un volume de pomme ou de carotte avec un même volume de salade, un demi-volume de granulés et une cuillère de miel. Après avoir mixé et ajouté de l'eau pour obtenir la consistance nécessaire à l'utilisation à la seringue, il faut administrer 2 à 3 mL de ce mélange pour 100 g d'animal à chaque repas [34].

### **3.2.5- Complémentation en vitamine C**

Il est important de ne pas oublier la complémentation en vitamine C dont le cochon d'Inde a besoin. Lors de maladie, l'apport recommandé est de 60 mg/kg. Cette vitamine peut être administrée par voie orale avec une solution de vitamine C, si l'animal prend bien son aliment à la seringue, ou si l'on utilise une sonde de gavage. L'administration peut aussi être réalisée par voie sous cutanée. Il faut cependant faire attention car l'injection est douloureuse pour l'animal, il est donc préférable de diluer le produit avant injection avec du NaCl 0,9%.

Le tableau XIV reprend la composition chimique des aliments disponibles pour la réalimentation. L'annexe II reprend la composition complète de ces différents aliments.

**Tableau XIV** : Composition analytique des différents aliments de réalimentation

	Oxbow Critical care® et fine grind	Emeraid Herbivore®	Recovery®	Recovery Plus®
<b>Energie métabolisable</b>	2,7 kcal/g de poudre	2,95 kcal/g de poudre	2,5 kcal/g de poudre	2,75 kcal/g de poudre
<b>Protéines brutes</b>	16% minimum	19% minimum	17%	18,5%
<b>Matières grasses</b>	3%	9,5%	2%	5%
<b>Cellulose brute</b>	21 à 26%	32% maximum	19%	25%
<b>Humidité</b>	<10%	<9%		
<b>Cendres brutes</b>	<10%	5,26%	7%	10%
<b>Calcium</b>	0,4 à 0,6%	1%	0,8%	1%
<b>Phosphore</b>	>0,2%	0,39%	0,4%	0,6%
<b>Vitamines</b>				
<b>A</b>	>19000 UI/kg		12000 UI/kg	23000 UI/kg
<b>D3</b>	>900 UI/kg		1500 UI/kg	1400 UI/kg
<b>C</b>	>10000 mg/kg		10 mg/kg	1200 mg/kg
<b>B12</b>	13 µg/kg			
<b>E</b>	190 UI/kg		80 mg/kg	80 mg/kg

## IV- Les méthodes de réalimentation assistée

Plusieurs méthodes existent pour réalimenter le cochon d'Inde, elles sont présentées dans cette partie, de la plus simple et la mieux tolérée, à la plus invasive.

### 4.1- Gavage à la seringue

En temps normal, un cochon d'Inde malade tolère bien le gavage à la seringue qui peut-être réalisé au cabinet vétérinaire ou même chez les propriétaires [38] [108].

#### 4.1.1- Matériel

Des seringues de 1 ou 3 mL sont adaptées à ce type de gavage. Les seringues de réalimentation sont fournies avec les sachets d'aliment Supreme Science Recovery® et Recovery Plus®, ces seringues possèdent un embout effilé, elles facilitent l'administration des aliments de gavage quelque soit la marque et sont bien tolérées par le cochon d'Inde. Certains préfèrent utiliser des seringues de plus gros volume (10 à 60 mL) mais il faut faire attention à ne pas léser les muqueuses de l'animal avec l'embout [108].

#### 4.1.2- Réalisation du gavage

Pour gaver un cochon d'Inde il faut l'installer dans une serviette, en isolant les antérieurs et en enroulant le corps de l'animal puis replier le restant sous le corps de l'animal

afin de maintenir l'arrière train. L'animal est alors ramené contre soi entre l'avant bras et le haut du corps ou placé entre nos deux avant bras perpendiculaires au haut du corps.

La tête de l'animal est maintenue avec l'index sous le menton et le pouce au niveau du crâne, le reste des doigts servant à maintenir le thorax pour lui éviter d'avancer.

La seringue est insérée dans le diastème (l'espace derrière les incisives). Commencer par une petite quantité d'aliment afin de vérifier que l'animal déglutisse correctement et ne pas administrer plus d'1 mL à la fois. Si l'animal vocalise, arrêter de gaver, car les risques de fausse déglutition sont importants.

Après le gavage, proposer environ 5 mL d'eau à la seringue pour maintenir le bol alimentaire hydraté dans l'estomac mais il ne faut pas dépasser la capacité de stockage de l'estomac afin d'éviter sa distension [108].

#### **4.1.3- Complications possible**

La fausse déglutition est le risque le plus important de cette méthode. Il est important de ne pas aller trop vite et de laisser le temps à l'animal de déglutir. Les fausses déglutitions peuvent entraîner des pneumonies, voire la mort de l'animal par une obstruction aiguë des voies respiratoires si cela concerne une grande quantité d'aliment.

Le cochon d'Inde ne pouvant pas vomir, il est important de répartir la quantité à administrer sur plusieurs petits repas et être à l'écoute de l'animal lors de leur administration.

## **4.2- Pose d'une sonde nasogastrique**

La pose d'une sonde nasogastrique ou naso-oesophagienne est nécessaire lorsque l'alimentation à la seringue n'est pas suffisante ou impossible pour cause d'un état de stress ou de faiblesse trop important, ou bien lors d'une maladie de la sphère oro-pharyngée. Elle permet un apport nutritionnel en continu et peut être utilisé pour l'administration de médicament *per os*. Elle permet aussi de réaliser la décompression de l'estomac lors d'aérophagie [14].

La méthode de pose d'une sonde nasogastrique est similaire à celle réalisé chez le chat, seul le matériel est adapté à la taille de l'espèce. Généralement, les cochons d'Inde tolèrent bien cette manipulation vigile, mais une légère sédation ou une anesthésie flash peut être réalisée au besoin. La pose d'une sonde naso-oesophagienne est la technique la plus souvent réalisé en France [81] [106] [72] [14].

#### **4.2.1- Mise en place de la sonde**

La sonde est choisie de la plus grande largeur possible pour passer les narines de l'animal. En effet, plus la sonde est grande, plus il est facile d'administrer l'alimentation en évitant que la sonde se bouche. En général, une sonde naso-gastrique de 5 French (1,67 mm, de diamètre externe) est utilisée chez un cochon d'Inde de grande taille et une sonde de 3,5 French (1,2 mm), chez un cochon d'Inde de petite taille. Ces sondes sont flexibles. Une sonde urétérale peut aussi être utilisée même si elle est moins souple. Aucun mandrin n'est utilisé, la muqueuse oesophagienne étant fragile et peut se déchirer facilement.

Avant d'intuber, on mesure la distance entre la narine et la dernière côte du côté gauche de l'animal, un repère est pris sur la sonde. Puis, un gel ou un spray anesthésiant (gel

de lidocaïne par exemple) est appliqué sur les narines 5 à 10 minutes avant la mise en place de la sonde. Sur la sonde, on applique aussi un gel lubrifiant.

Pour la pose de la sonde, l'animal est placé en décubitus sternal, idéalement dans une serviette pour assurer une bonne contention. Un assistant doit réaliser la contention de l'animal. La tête de l'animal est placée en hyper-extension sans réaliser de compression de la trachée, afin de faire passer la sonde dans le méat nasal ventral (ventralement et médialement à la narine). Une fois le méat passé, la tête de l'animal est replacée normalement pour faire progresser la sonde dans l'œsophage et non dans la trachée (tout déclenchement de toux doit faire reculer pour replacer la sonde). On arrête d'avancer la sonde lorsque le repère est atteint. Il est parfois nécessaire de changer de narine, une racine dentaire pouvant bloquer la progression de la sonde.

Il faut ensuite sécuriser la sonde en plaçant un papillon et une suture ou une agrafe dans l'angle de la narine. Des agrafes sur un papillon peuvent apporter une deuxième sécurité au sommet du crâne. Un bouchon est placé à l'extrémité de la sonde pour empêcher l'accumulation d'air dans l'estomac.

Il faut ensuite vérifier le bon placement de la sonde, on peut aspirer du contenu stomacal ou bien injecter de l'air et entendre un gargouillement dans l'estomac à l'auscultation. La palpation dans l'œsophage est délicate à cause du petit diamètre de la sonde. Une radiographie de contrôle peut être réalisée et reste l'examen le plus fiable afin de vérifier le bon positionnement de la sonde (voir figure XXXII).



**Figure XXXII** : Radiographie permettant de contrôler la mise en place d'une sonde nasogastrique, chez un cochon d'Inde [14].

#### **4.2.2- Utilisation de la sonde**

La sonde est flushée avec quelques millilitres de fluide avant le gavage et bien rincée après (5-6 mL d'eau) afin d'éviter que celle-ci ne se bouche. On peut aussi, avant la pose de la sonde, vérifier le volume mort de la sonde. Il faut alors réaliser 3 à 4 rinçages de la sonde en fin d'utilisation.

L'aliment est apporté lentement à la seringue avec une seringue de 3 mL maximum pour une sonde de 5 French et une de 1 mL pour une 3,5 French, afin d'éviter d'avoir une trop forte pression dans la sonde. Si l'instillation de fluide ou nourriture engendre de la toux, il faut arrêter et vérifier le placement de la sonde.

De l'aliment et de l'eau doivent être apportés à l'animal en libre service malgré la sonde, afin de stimuler la reprise alimentaire. La sonde est retirée quand l'animal remange de lui-même et produit des selles en quantité correcte. Chez un lapin, avec un arrêt de transit non compliqué, la reprise alimentaire spontanée se fait généralement en 12 à 36 heures [72].

#### **4.2.3- Avantages et inconvénients**

Le placement d'une sonde nasogastrique limite le type de nourriture pouvant être apporté à l'animal (alimentation spéciale liquide). De plus, la sonde peut être irritante pour la muqueuse nasale et peut gêner la respiration notamment chez le cochon d'Inde où celle-ci est strictement nasale [66]. La sonde peut rester en place 3 à 5 jours [14] [81] mais si des écoulements ou des signes d'irritation sont notés, elle doit être retirée et un traitement antibiotique doit être mis en place. Certains cochons d'Inde supportent mal ce type de sonde.

La sonde nasogastrique est bien tolérée par les cochons d'Inde de taille importante mais, chez ceux de plus petite taille, le placement de la sonde peut être difficile et l'aliment peut être de trop gros diamètre par rapport à la lumière de la sonde. De plus, l'apport de fibres de petit diamètre est un problème pour la motricité gastro-intestinale [38] [72].

Une maladie respiratoire, une chirurgie nasale récente ou un traumatisme de la face sont les seules contre-indications absolues à la pose d'une sonde nasogastrique. Des contre-indications relatives existent et sont plus rares, comme une coagulopathie, une sténose de l'œsophage ou l'ingestion d'un produit alcalin [14] [106].

Chez l'homme, des complications sont rapportées dans 0,3 à 8% des cas, comprenant l'enroulement de la sonde, sa rupture ou son obstruction. Des épistaxis sont parfois rapportées. La complication la plus grave mais rare est le placement de la sonde dans une bronche pouvant conduire à des abcès pulmonaires [106].

Si l'alimentation de l'animal demande une sonde de plus gros diamètre ou un placement plus prolongé, une sonde d'oesophagostomie peut être envisagée.

#### **4.3- Pose d'une sonde d'oesophagostomie**

La même méthode que chez les carnivores domestiques est utilisable, elle est assez bien tolérée chez les petits mammifères [72] [94].

Cette sonde est souvent mise en place pour une durée assez longue, quand le tractus gastro-intestinal a subi des lésions nécessitant du temps pour guérir, ou bien lors d'un traumatisme de la face comme une fracture de la mâchoire. Les complications fréquentes de cette méthode sont le développement d'abcès sous-cutané ou de péritonite. De plus, la technique nécessite une anesthésie générale qui n'est jamais anodine chez le cochon d'Inde, il faut donc adapter cette technique à des animaux dont l'état général permet une anesthésie.

Cette procédure nécessite de s'entraîner sur cadavre avant la mise en place chez des patients.

Pour le choix de la sonde, on peut utiliser des sondes en silicone, comme celles développées spécialement pour les petits mammifères (Silicon Feeding Tubes, 3,0 - 6,0 mm, Spécialité vétérinaire, Mission, KS UKA) ou celle utilisée chez le chat (Feline



Eosophagostomy Tube, SurgiVet, Smith Medical, Dublin, OH USA). D'autres sondes en polyuréthane existent (Mila International, Inc., Erlanger, KY USA).

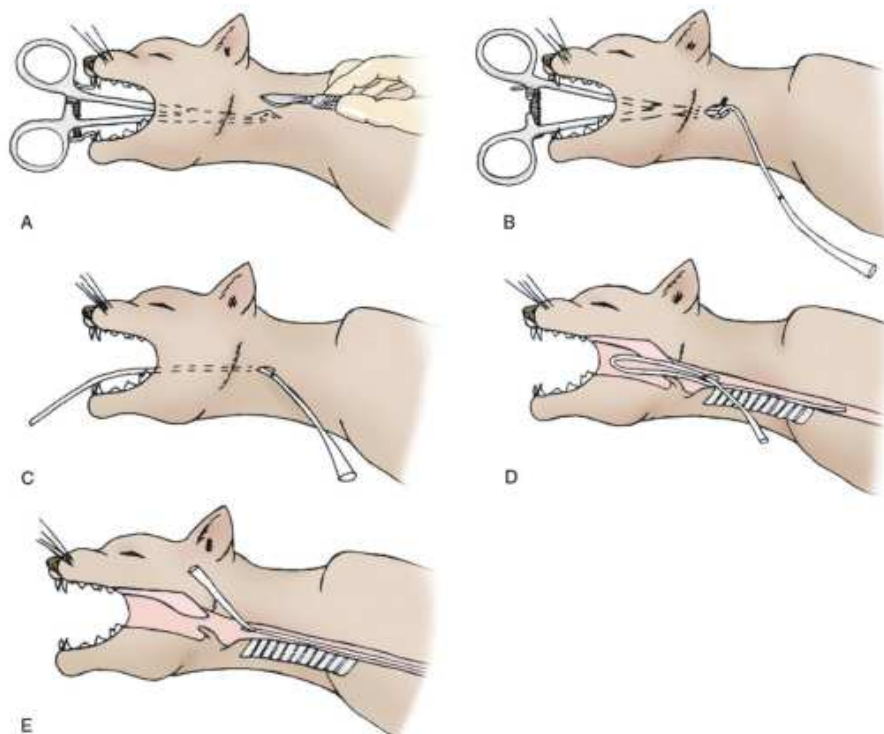
L'intérêt de la sonde d'eosophagostomie, par rapport à la pose d'une sonde nasogastrique, est aussi de pouvoir utiliser une sonde de diamètre plus important, de 8 à 10 French (2,7 à 3,3 mm).

#### 4.3.1- Pose de la sonde d'eosophagostomie

Pour la pose de la sonde, l'animal est placé en décubitus sternal gauche. La tonte et la désinfection locale sont réalisées en zone cervicale.

Il faut mesurer la sonde et la marquer. On mesure la distance entre le pharynx qui est repéré par palpation des cartilages, et les espaces intercostaux 9 et 10 du côté gauche du thorax. Si besoin, on peut rajouter des fenêtres à la sonde en partie distale, afin de limiter les risques d'obstruction. Un gel lubrifiant est appliqué sur la partie distale de la sonde.

La sonde passe dans l'œsophage en partie cervicale. Pour cela, on introduit une pince à hémostase courbe dans la bouche de l'animal, contre l'œsophage, afin de le surélever et de réaliser l'incision sur la pince (voir figure XXXIII, A). La pointe de la pince passe dans l'incision pour attraper la sonde (figure XXXIII, B) et la retirer en partie par la bouche (figure XXXIII, C) puis ré-introduite délicatement le long de l'œsophage jusqu'au repère (figure XXXIII, D et E). La sonde est suturée avec un lacet chinois et sécurisée avec un papillon fixé un peu plus bas sur la sonde. La sonde est fermée avec un bouchon. Le bon placement de la sonde est vérifié par radiographie.



**Figure XXXIII** : Schéma de la pose d'une sonde d'oesophagostomie chez le chat [89].  
Chez le cochon d'Inde la technique est identique.

### **4.3.2- Utilisation de la sonde**

Comme pour la sonde nasogastrique, il faut flusher la sonde avec de l'eau avant d'apporter de l'aliment ou des médicaments afin de s'assurer du bon positionnement de la sonde.

La sonde peut être laissée en place plusieurs mois. Pour cela, il est nécessaire de désinfecter localement et régulièrement la plaie et s'assurer de la propreté de la zone.

## **4.4- Pose d'une sonde de gastrotomie**

La sonde de gastrotomie est placée comme chez le chien et le chat, en percutané ou en intrapéritonéal en utilisant un endoscope ou grâce à un système spécial de placement de la sonde.

Ce système est mis en place quand il est nécessaire d'éviter le passage par la cavité buccale, le pharynx et l'œsophage, ou bien pour une utilisation de très longue durée [79] [72] [89].

### **4.4.1- Pose d'une sonde de gastrotomie**

Chez le cochon d'Inde, la pose d'une sonde de gastrostomie est similaire à celle décrite chez les carnivores domestiques.

La procédure est réalisée sous anesthésie générale, l'animal doit donc pouvoir la supporter, et cela n'est pas recommandé chez un animal critique.

La technique chirurgicale a l'avantage de permettre la suture de l'estomac à la paroi abdominale. L'approche peut être paracostale, l'animal est alors placé en décubitus latéral droit, ou par laparotomie médiane, l'animal est alors placé en décubitus dorsal. Après tonte et désinfection de la zone, une incision de 2 à 5 cm est réalisée, l'estomac est inspecté pour vérifier son intégrité. Des fils de traction ou des forceps sont utilisés pour maintenir l'estomac sous tension pendant le placement de la sonde. Une incision est réalisée et la sonde (de 8 à 10 French) est mise en place, le côté large de la sonde est insérée dans l'estomac, la forme en « champignon » permet de la garder en place. La gastropexie est réalisée prenant ou non un morceau d'omentum placé entre l'estomac et la paroi abdominale. La fermeture de la paroi abdominale est réalisée classiquement. La sonde est sécurisée à l'aide d'un lacet chinois [89].

La voie percutanée par endoscopie est la méthode non chirurgicale la plus courante. La gastropexie n'est pas possible par cette technique, ce qui rend la cicatrisation et l'étanchéité entre l'estomac et la paroi abdominale plus difficile. L'avantage est la rapidité de la technique.

L'animal est placé en décubitus latéral droit, la zone paracostale gauche est préparée chirurgicalement. L'endoscope est placé dans l'estomac qui est alors insufflé jusqu'au contact de la paroi de l'estomac à celle de l'abdomen. Une incision percutanée est réalisée et une canule est placée dans cette incision jusqu'à visualisation par l'endoscope. Une suture est réalisée et le fil est ressorti par la cavité buccale, ce fil est suturé à la sonde. La sonde est lubrifiée et peut ensuite être placée dans l'estomac par traction depuis l'ouverture paracostale. La partie en « champignon » s'appose contre la paroi stomacale. Le bon positionnement de la sonde est vérifié par endoscopie et la sonde est sécurisée comme expliqué précédemment [89].

La sonde est fermée avec un bouchon pour éviter l'entrée d'air dans l'estomac. Un bandage permet de protéger la peau de l'animal des frottements de la sonde et un bandage faisant le tour de l'animal protège la sonde.

#### 4.4.2- Utilisation de la sonde de gastrotomie

L'utilisation d'une sonde de gastrotomie est similaire à celle des autres sondes. La sonde est rincée après utilisation avec un peu d'eau pour éviter qu'elle ne se bouche. Comme pour la sonde d'oesophagostomie, la plaie doit être désinfectée pour que la zone reste propre [79]. Une fois la cicatrisation réalisée, la sonde peut être laissée en place plusieurs mois.

#### 4.4.3- Avantages et inconvénients

Le système est utilisable en clinique ou chez le propriétaire. De l'aliment mixé peut être utilisé, mais les aliments de réalimentation présentés en 3.2 sont parfaitement adaptés.

Les complications les plus fréquentes sont le développement d'abcès cutané sur le trajet du cathéter, ou de péritonite. Une étude rétrospective réalisée chez 56 chiens ayant subi ce type d'intervention, une péritonite ayant entraîné la mort de l'animal s'est développée dans 5% des cas [89].

Cette procédure est peu recommandée car très invasive et les risques de complications sont importants [72].

Le tableau XV résume les différentes techniques de pose d'une sonde de réalimentation chez le cochon d'Inde.

**Tableau XV** : Résumé des possibilités d'alimentation assistée par sonde, chez le cochon d'Inde

Type de sonde	Diamètre de la sonde (French)	Positionnement	Durée	Contre-indications
Nasogastrique ou Naso-oesophagienne	3,5 à 5	Partie distale dans l'estomac ou dans le dernier tiers de l'oesophage	< 5 jours	Thrombocytopénie, épistaxis, dyspnée
Pharyngostomie		Pas utilisé actuellement		
Oesophagostomie	8 à 10	Partie distale dans le dernier tiers de l'oesophage	1 semaine à quelques mois	Maladie/lésions oesophagienne
Gastrotomie	6 à 10	Percutanée à travers l'estomac	Minimum 10 à 14 jours pour obtenir l'adhésion, à quelques mois	Maladie de l'estomac. Nécessite un retrait chirurgical



## Conclusion

La lipidose hépatique est une maladie fréquente chez le cochon d'Inde. Les erreurs alimentaires par rapport aux recommandations sont principalement en cause. La lipidose hépatique est due à une anorexie ou à une dysorexie même de courte durée, ou à l'ingestion d'un repas trop gras ou trop riche en sucre. Les sources d'acides gras saturés et les glucides cytoplasmiques favorisent particulièrement son développement. L'action des fibres solubles est moins claire : si la lipidose est déjà en place, elles permettent de diminuer le stockage des triglycérides dans le foie, mais sinon il peut y avoir une légère augmentation du stockage des triglycérides. La vitamine C est nécessaire au cochon d'Inde et sa carence favorise l'apparition d'une lipidose hépatique ainsi que l'augmentation du stress oxydatif. Une carence en méthionine et choline participe aussi à l'augmentation du stockage des lipides. Par contre, les caroténoïdes ont une action anti-oxydante et anti-inflammatoire.

La physiologie du développement de la lipidose n'est pas encore complètement connue. Les éléments expliquant le stockage des lipides dans le foie sont mieux compris que les phénomènes intervenant lors d'une anorexie. Or, c'est la défaillance de cette dernière étape qui induit la mort de l'animal. De plus, les études permettant de comprendre la physiopathologie de cette affection ont été réalisées chez l'homme (recherche de la physiopathologie chez l'homme et de l'effet de médicaments ou de différents aliments), ou chez le cochon d'Inde de laboratoire. Or le cochon d'Inde domestique n'a pas le même mode de vie ni la même alimentation que celui de laboratoire. Il aurait donc été intéressant d'avoir un panel plus large de cas cliniques pour mieux évaluer la répercussion clinique et les causes du développement d'une lipidose hépatique, chez le cochon d'Inde domestique.

Lors de l'hospitalisation et/ou à la maison, la réalimentation par gavage ou par sonde d'un cochon d'Inde anorexique ou dysorexique, est très importante pour éviter les effets néfastes de la lipidose.

En amont, les consultations lors de l'achat sont intéressantes à développer, afin d'expliquer aux propriétaires comment entretenir son animal et ainsi limiter les erreurs alimentaires. Si un animal est présenté en surpoids, il est important de revoir l'alimentation avec le propriétaire afin de corriger les erreurs permettant une stabilisation voire une perte de poids. L'augmentation de l'exercice est aussi un point à aborder.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, Nathalie PRIYMENKO, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **BODIN Pauline** intitulée « **La lipidose hépatique chez le cochon d'inde (*Cavia porcellus*)** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

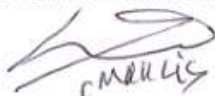
Fait à Toulouse, le 7 décembre 2016  
Docteur Nathalie PRIYMENKO  
Maître de Conférences  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :  
La Directrice de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Isabelle CHMITELIN



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Claude MOULIS



Melle BODIN Pauline  
a été admis(e) sur concours en : 2010  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2015  
a validé son année d'approfondissement le : 03/11/2016  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Vu et autorisation de l'impression :  
Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation,  
La Vice-Présidente de la CFVU



Régine ANDRE-OBRECHT

## Bibliographie

### Livres et publications

- [1] ABDEL-FATTAH G, FERNANDEZ ML, McNAMARA D (1995). Regulation of guinea pig very low density lipoprotein secretion rates by dietary fat saturation. *Journal of Lipid Research*, Vol 36, p1188-1198.
- [2] AGGARWAL D, WEST KL, ZERN TL, SHRESTHA S, VERGARA-JIMENEZ M, FERNANDEZ ML (2005). JTT-130, a microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor lowers plasma triglycerides and LDL cholesterol concentrations without increasing hepatic triglycerides in guinea pigs. *BioMed Central Cardiovascular Disorders*, Vol 5, p30-38.
- [3] ANDERSON LC (1987). Guinea pig husbandry and medicine, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol 17, p1045-1060.
- [4] BARJA G, LOPEZ-TORRES M, PEREZ-CAMPO R, ROJAS C, CADENAS S, PRAT J, PAMPLONA R (1994). Dietary vitamin C decreases endogenous protein oxidative damage, malondialdehyde, and lipid peroxidation and maintains fatty acid unsaturation in the guinea pig liver. *Free Radical Biology and Medicine*, Vol 17, p105-115.
- [5] BECK B, DREVON C (1980). Influence of cholesterol and fat feeding on hepatic lysosomal enzymes in guinea pigs. *Journal of Nutrition*, Vol 110, p1935-1939.
- [6] BERNLOHR D, JENKINS A, BENNAARS A (2002). Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes, 4<sup>th</sup> edition. *Elsevier science B.V.*, chapitre 10: Adipose tissue and lipid metabolism, p263-289.
- [7] BIEGHS V, SHIRI-SVERDLOV R (2013). Research on diabetes I. iConcept Press, Chapitre 12 : Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: from genetics to nutrition, p241-254.
- [8] BINDELLE J, PICRON P (2012). Le cobaye, un petit herbivore facile à nourrir dans des petites parcelles. *Troupeaux et Culture des Tropiques*, Vol 4, p11-16.
- [9] BOUCHER S (1995). Alimentation des lagomorphes et rongeurs de compagnie : quelques données de base. In : CNVSPA (eds.). Congrès annuel : « Conduite diagnostique et thérapeutique : actualités », Paris, 24-26 novembre 1995, p151-160.
- [10] BOCHMANN M, KNELL S, DENNLER M, GREST P, WENGER S (2016). Clinical presentation, diagnosis, and treatment of cholelithiasis in pet guinea pig (*Cavia porcellus*). *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol25, p327-331.
- [11] BOUSSARIE D (2000). Le cobaye, milieu de vie et alimentation. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, Vol 2, p65-67.
- [12] BULLIOT C (2009). Examens complémentaires chez les NAC. *Collection Atlas, Les éditions du Point Vétérinaire*, Chapitre 1 : Examens complémentaires chez les petits mammifères de compagnie, p27-162.

- [13] CARPENTER JW (2013). Exotic animal formulary, fourth edition. *Elsevier Saunders*. Chapter 8: Rodents, p477-516.
- [14] CHAI N, BEAUFRERE H, BULLIOT C, HUYNH M, PIGNON C, ROMAN Y, SCHILLGER L (2014). Guide pratique de chirurgie des NAC. *Edition Med'Com, Paris*. Partie 1 : Chirurgie chez les petits mammifères de compagnie, Pose d'une sonde nasogastrique chez le cochon d'Inde, p22-23.
- [15] CHAPMAN S, HOSTUTLER R (2013). A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, Vol 43, p1209-1225.
- [16] CHESSEX P, LAVOIE JC, ROULEAU T, BROCHU P, ST-LOUIS P, LEVY E, ALVAREZ F (2002). Photooxidation of parenteral multivitamins induces hepatic steatosis in a neonatal guinea pig model of intravenous nutrition. *Pediatric Research*, Vol 52, p958-963.
- [17] CONDE K, VERGARA-JIMENEZ M, KRAUSE BR, NEWTON RS, FERNANDEZ ML (1996). Hypocholesterolemic actions of atorvastatin are associated with alterations on hepatic cholesterol metabolism and lipoprotein composition in the guinea pig. *Journal of Lipid Research*, Vol 37, p2372-2382.
- [18] FAN JG, QIAO L (2009). Commonly used animal models of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, Vol 8, p233-240.
- [19] FERNANDEZ ML, VOLEK JS (2006). Guinea pigs: A suitable animal model to study lipoprotein metabolism, atherosclerosis and inflammation. *Nutrition & Metabolism*, Vol 3 p17-22.
- [20] FERNANDEZ ML (2001). Guinea pigs as models for cholesterol and lipoprotein metabolism. *Journal of Nutrition*, Vol 131, p10-20.
- [21] FERNANDEZ ML (2001). Dietary fat saturation and gender/hormonal status modulate plasma lipids and lipoprotein composition. *Journal of Nutritional Biochemistry*, Vol 12, p703-710.
- [22] FERNANDEZ ML, VEGA S, AYALA MT, SHEN H, CONDE K, VERGARA-JIMENEZ M, ROBBINS A (1997). Vitamin C level and dietary fat saturation alter hepatic cholesterol homeostasis and plasma LDL metabolism in guinea pigs. *Journal of Nutritional Biochemistry*, Vol 8, p1414- 1424.
- [23] FERNANDEZ ML, VERGARA-JIMENEZ M, CONDE K, ABDEL-FATTAH G (1996). Dietary carbohydrate type and fat amount alter VLDL and LDL metabolism in guinea pigs. *Journal of Nutrition*, Vol 126, p2494-2504.
- [24] FERNANDEZ ML, SOSCIA A, SUN GS, TOSCA M, McNAMARA, McDONALD B (1996). Olive oil and rapeseed oil differ in their effect on plasma low-density lipoprotein metabolism in the guinea-pig. *British Journal of Nutrition*, Vol 76, p869-880.
- [25] FERNANDEZ ML, VERGARA-JIMENEZ M, ROMERO AL, ERICKSON SK, McNAMARA D (1995). Gender differences in response to dietary soluble fiber in guinea pigs: effects of pectin, guar gum, and psyllium. *Journal of Lipid Research*, Vol 36, p2191-2202.



- [26] FERNANDEZ ML, SUN DM, TOSCA MA, McNAMARA D (1995). Guar gum effects on plasma low-density lipoprotein and hepatic cholesterol metabolism in guinea pigs fed low- and high-cholesterol diets: a dose-response study. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 61, p127-134.
- [27] FERNANDEZ ML, RUIZ LR, CONDE AK, SUN DM, ERICKSON SK, McNAMARA D (1995). Psyllium reduces plasma LDL in guinea pigs by altering hepatic cholesterol homeostasis. *Journal of Lipid Research*, Vol 36, p1128-1138.
- [28] FERNANDEZ ML, McNAMARA D (1994). Dietary fat saturation and chain length modulate guinea pig hepatic cholesterol metabolism. *Journal of Nutrition*, Vol 124, p331-339.
- [29] FERNANDEZ ML, SUN DM, TOSCA MA, McNAMARA D (1994). Citrus pectin and cholesterol interact to regulate hepatic cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism: A dose-response study in guinea pigs. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 59, p869-878.
- [30] FERNANDEZ ML, ABDEL-FATTAH G, McNAMARA D (1993). Dietary fat saturation modifies the metabolism of LDL subfractions in guinea pigs. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, Vol 13, p1418-1428.
- [31] FERNANDEZ ML, LIN E, McNAMARA D (1992). Differential effects of saturated fatty acids on low density lipoprotein metabolism in the guinea pig. *Journal of Lipid Research*, Vol 33, p1833-1842.
- [32] FRIKKE-SCHMIDT H, TVEDEN-NYBORG P, BIRCK MM, LYKKESFELDT J (2011). High dietary fat and cholesterol exacerbates chronic vitamin C deficiency in guinea pigs. *British Journal of Nutrition*, Vol 105, p54-61.
- [33] FROMENTY B, PESSAYRE D (1995). Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacology and Therapeutics*, Vol 67, p101-154.
- [34] FUSS S (2002). Physiologie et pathologie digestives du cobaye domestique *Cavia porcellus*. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse 3, 212pp.
- [35] GARG A, GRUNDY SM, UNGER RH (1992). Comparison of effects of low and high carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes*, Vol 41, p1278-1285.
- [36] GIRLING S (2003). Veterinary nursing of exotic pets. *Blackwell Publishing*, chapitre 16 : Small mammal nutrition, p246-256.
- [37] GRUNDY SM (1986). Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *New England Journal of Medicine*, Vol 314, p745-748.
- [38] HAWKINGS MG, GRAHAM JE (2007). Emergency and Critical Care of Rodents. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, Vol 10, p501-531.
- [39] HE L, FERNANDEZ ML (1998). Dietary carbohydrate type and fat saturation independently regulate hepatic cholesterol and LDL metabolism in guinea pigs. *Nutritional Biochemistry*, Vol 9, p37-46.

- [40] IPSEN DH, TVEDEN-NYBORG P, LYKKESFELDT J (2014) Does Vitamin C Deficiency Promote Fatty Liver Disease Development? *Nutrients*, Vol 6, p5473-5499.
- [41] JENSEN J, BRICE A, BAGEL J, MEXAS A, YOON SY, WOLFE J (2013). Hypervitaminosis D in guinea pigs with  $\alpha$ -Mannosidosis. *Comparative Medicine*, Vol 63, p156-162.
- [42] JOHNSON JG (2013). Therapeutic review: S-adenosyl-methionine (SAME). *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 22, p225-227.
- [43] JORNET - BOULLERY M (1981). Biologie et pathologie générale du cobaye. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Alfort, 102pp.
- [44] JORNET - BOULLERY M (1986). Le cobaye. I- Physiologie et aspects pratiques de l'entretien. *Le Point Vétérinaire*, 18, 95, p59-68.
- [45] KANEKO JJ, HARVEY JW, BRUSS ML (2008). Clinical biochemistry of domestic animals, sixth edition. *Academic Press, Elsevier*, Chapitre 3 : Carbohydrate metabolism and its diseases, p45-80
- [46] KANEKO JJ, HARVEY JW, BRUSS ML (2008). Clinical biochemistry of domestic animals, sixth edition. *Academic Press, Elsevier*, Chapitre 4: Lipids and ketones, p81-115.
- [47] KANEKO JJ, HARVEY JW, BRUSS ML (2008). Clinical biochemistry of domestic animals, sixth edition. *Academic Press, Elsevier*, Chapitre 13: Hepatic fonction, p379-412.
- [48] KIM JE, CLARK RM, PARK Y, LEE J, FERNANDEZ ML (2012). Lutein decreases oxidative stress and inflammation in liver and eyes of guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet. *Nutrition Research and Practice*, Vol 6, p113-119.
- [49] KIM JE, LEITE JO, deOGBURN R, SMYTH JA, CLARK RM, FERNANDEZ ML (2011). A lutein-enriched diet prevents cholesterol accumulation and decreases oxidized LDL and inflammatory cytokines in the aorta of guinea pigs. *Journal of Nutrition*, Vol 141, p1458-1463.
- [50] KLEIN BG (2013). Cunningham's textbook of veterinary physiology, Fifth edition. *Elsevier*, Section IV : Physiology of the gastrointestinal tract, p263-358.
- [51] KLEIN BG (2013). Cunningham's textbook of veterinary physiology, Fifth edition. *Elsevier*, Chapitre 34 : Endocrine glands and their function, p392-399.
- [52] KLEINER D, BRUNT E, VAN NATTA M, BEHLING C, CONTOS MJ, CUMMINGS OW, FERREL LD, LIU YC, TORBENSON MS, UNALP-ARIDA A, YEH M, McCULLOUGH AJ, SANVAL AJ (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, Vol 41, p1313-1321.
- [53] KNAFO L, CHESSEX P, ROULEAU T, LAVOIE J-P (2005). Association between hydrogen peroxide-dependent byproducts of ascorbic acid and increased hepatic acetyl-CoA carboxylase activity. *Clinical Chemistry*, Vol 51, p1462-1471.

- [54] LANIESSE D, BEAUFRERE H (2014). Therapeutic review: statins. *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 23, p206-210.
- [55] LIEBER CS (1999). Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. *Journal of Hepatology*, Vol 30, p1155-1159.
- [56] LIN E, FERNANDEZ ML, TOSCA M, McNAMARA D (1994). Regulation of hepatic LDL metabolism in the guinea pig by dietary fat and cholesterol. *Journal of Lipid Research*, Vol 35, p446-457.
- [57] LIU JF, LE YW (1997). Vitamin C supplementation restores the impaired vitamin E status of guinea pigs fed oxidized frying oil. *Journal of Nutrition*, Vol 128, p116-122.
- [58] McNAMARA DJ (1992). Dietary fatty acids, lipoproteins and cardiovascular disease. *Advances in Food and Nutrition Research*, Vol 36, p253-361.
- [59] MADSEN CS, JANOVIK E, ZHANG R, NGUYEN-TRAN V, RYAN CS, YIN X, MONSHIZADEGAN H, CHANG M, D'ARIENZO C, SCHEER S, SETTERS R, SEARCH D, CHEN X, ZHUANG S, KUNSELMAN L, PETERS A, HARRITY T, APEDO A, HUANG C, CUFF CA, KOWALA MC, BLANAR MA, SUN CQ, ROBL JA, STEIN PD (2007). The guinea pig as a preclinical model for demonstrating the efficacy and safety of statins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol 324, p576-586.
- [60] MANUBHAI CH, RASIKLAL D, NATVARLAL BS, KISHORBHAI VV, RAJKISHOR TC (2014). Lipid-lowering activity of Cow urine ark in guinea pigs fed with a high cholesterol diet. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, Vol 4, p354-363.
- [61] MATTHEWS ME, ESHAR D, NUTH E, DELK K (2015). Diagnostic challenge. *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 24, p376-379.
- [62] MONTANO C, FERNANDEZ ML, McNAMARA D (1998). Regulation of apolipoprotein B-containing lipoproteins by vitamin C level and dietary fat saturation in guinea pigs. *Metabolism*, Vol 47, p883-891.
- [63] MORI T, ITOH S, OHGIYA S, ISHIZAKI K, KAMATAKI T (1998). Regulation of CYP1A and CYP3A mRNAs by ascorbic acid in guinea pigs. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Vol 348, p268-277.
- [64] National Research Council (1995). Nutrient requirements of laboratory animals, Fourth revised edition. Washington, DC: *The National Academies Press*. Chapitre 4: Nutrient requirements of the guinea pig, p103-124.
- [65] deOGBURN R, LEITE JO, RATLIFF J, VOLEK J, McGRANE MM, FERNANDEZ ML (2012). Effects of increased dietary cholesterol with carbohydrate restriction on hepatic lipid metabolism in guinea pigs. *Comparative Medicine*, Vol 62, n°2, p109-115.
- [66] OGLESBEE B (2011). Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Small Mammal, Second Edition. *John Wiley & Sons, Inc.*, 712pp.
- [67] OROZ SE (2013). Critical care nutrition for exotic animals. *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 22, p163-177.

- [68] OSTWALD R, YAMANAKA W, LIGHT M, KROES J (1977). The time course of metabolic changes induced by dietary cholesterol in guinea pigs. *Atherosclerosis*, Vol 26, p41-53.
- [69] OSTWALD R, YAMANAKA W, IRWIN D, HANSMA H, LIGHT M, TOM K (1971). Effects of dietary modifications on cholesterol-induced anemia in guinea pig. *Journal of Nutrition*, Vol 101, p699-712.
- [70] PALMERO A, LEBRAS S (2015). L'alimentation des rongeurs : rat, cochon d'Inde et chinchilla. *Le Point Vétérinaire*, Vol 315, p38-39.
- [71] PATOINE D, LEVAC X, PILOTE S, DROLET B, SIMARD C (2013). Decreased CYP3A expression and activity in guinea pig models of diet-induced metabolic syndrome: is fatty liver infiltration involved? *Drug Metabolism and Disposition*, Vol 41, p952-957.
- [72] PAUL-MURPHY J (2007). Critical Care of the Rabbit. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, Vol 10, p437-461.
- [73] PAVLIDES M, COBBOLD J (2015). Non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine*, Vol 43, p585-589.
- [74] PICHARD A (1990). Le cobaye, animal de compagnie, comportement, entretien et pathologie. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Nantes, 216pp.
- [75] PODSZUN MC, GREBENSTEIN N, SPRUSS A, SCHLUETER T, KREMOSER C, BERGHEIM I, FRANK J (2014). Dietary  $\alpha$ -tocopherol and atorvastatin reduce high-fat-induced lipid accumulation and down-regulate CD36 protein in the liver of guinea pigs. *Journal of Nutritional Biochemistry*, Vol 25, p573-579.
- [76] POPESKO P, RAJTOVA V, HORAK J (1992). A colour atlas of anatomy of small laboratory animal Rabbit Guinea Pig. *Edition Saunders*, p485pp.
- [77] PUPPIONE DL, SARDET C, YAMANAKA W, OSTWALD R, NICHOLS AV (1971). Plasma lipoproteins of cholesterol-fed guinea pig. *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol 231, p295-301.
- [78] QUESENBERRY K, CARPENTER JW (2012). Ferrets, rabbits, and rodents, Clinical medicine and surgery, Third edition. *Elsevier*, Chapitre 22: Biology, Husbandry, and Clinical Techniques of Guinea pigs and Chinchillas, p279-284.
- [79] REMILLARD RL (2002). Nutritional support in critical care patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol 32, p1145-1164.
- [80] ROOMI MW (1997). Association between hyperlipidemia and hepatic cytochrome p-450 in guinea pigs. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, Vol 97, p139-150.
- [81] ROSEN LB (2011). Nasogastric tube placement in rabbit. *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 20, p27-31.
- [82] ROSSE D (1999). Alimentation des rongeurs et lagomorphes de compagnie. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Alfort, 113pp.

- [83] ROY S, VEGA-LOPEZ S et FERNANDEZ ML (2000). Gender and hormonal status affect the hypolipidemic mechanisms of dietary soluble fiber in guinea pig. *Journal of Nutrition*, Vol 130, p600-607.
- [84] SANCHES SC, RAMALHO LN, AUGUSTO MJ, da SILVA DM, RAMALHO FS (2014). Nonalcoholic steatohepatitis: a search for factual animal models. *BioMed Research International*, Vol 2015, p1-13.
- [85] SHEN H, HE L, PRICE RL, FERNANDEZ ML (1998). Dietary soluble fiber lowers plasma LDL cholesterol concentrations by altering lipoprotein metabolism in female guinea pigs. *Journal of Nutrition*, Vol 128, p1434-1441.
- [86] SOGAARD D, LINDBLAD M, PAIDI MD, HASSELHOLT S, LYKKESFELDT J, TVEDEN-NYBORG P (2014). In vivo vitamin C deficiency in guinea pigs increases ascorbate transporters in liver but not kidney and brain. *Nutrition Research*, Vol 34, p639-645.
- [87] TAKAHASHI Y, SOEJIMA Y, FUKUSATO T (2012). Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, Vol 18, p2300-2308.
- [88] THEUS M, BITTERLI F, FOLDENAUER U (2008). Successful treatment of a gastric trichobezoar in peruvian guinea pig (*Cavia aperea porcellus*). *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 17, p148-151.
- [89] TOBIAS K, JOHNSTON S (2012). Veterinary surgery: Small animal, Volume two. *Elsevier Saunders*. Chapitre 98: Feeding tube, p1674-1689.
- [90] TORRES-GONZALEZ M, SHRESTHA S, SHARMAN M, FREAKE HC, VOLEK JS, FERNANDEZ ML (2007). Carbohydrate restriction alters hepatic cholesterol metabolism in guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet. *Journal of Nutrition*, Vol 137, p2219-2223.
- [91] TORRES-GONZALEZ M, VOLEK JS, SHARMAN M, CONTOIS JH, FERNANDEZ ML (2006). Dietary carbohydrate and cholesterol influence the number of particles and distributions of lipoprotein subfractions in guinea pigs. *Journal of Nutritional Biochemistry*, Vol 17, p773-779.
- [92] TVEDEN-NYBORG P, BIRCK M, IPSEN D, THIESSEN T, FELDMANN L, LINDBLAD M, JENSEN H, LYKKESFELDT J (2016). Diet-induced dyslipidemia leads to nonalcoholic fatty liver disease and oxidative stress in guinea pigs. *Translational Research*, Vol 168, p146-160.
- [93] WEST K, FERNANDEZ ML (2004). Guinea pigs as models to study the hypocholesterolemic effects of drugs. *Cardiovascular Drug Reviews*, Vol 22, p55-70.
- [94] WHITTINGTON JK (2013). Esophagostomy feeding tube use and placement in exotic pets. *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 22, p178-191.
- [95] XU C, FANG D, CHEN X, XINYUE L, NIE Y, XIE Y, MA Y, DENG S, ZHANG Z, SONG X (2015). Effect of telmisartan on the therapeutic efficacy of pitavastatin in high-fat diet induced dyslipidemic guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*, Vol 762, p364-371.

- [96] YANG R, GUO P, SONG X, LIU F, GAO N (2011). Hyperlipidemic guinea pig model: mechanisms of tryglyceride metabolism disorder and comparison to rat. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol 34, p1046-1051.
- [97] YE P, CHEAH IK, HALLIWELL B (2013). High fat diets ant pathology in the guinea pig. Atherosclerosis or liver damage? *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol 1832, p355-364.
- [98] YOKOTA F, IGARASHI Y, SUZUE R (1981). Hyperlipidemia in guinea pigs induced by ascorbic acid deficiency. *Atherosclerosis*, Vol 38, p249-254.
- [99] YOUL HA T, OTSUKA M, ARAKAWA N (1994). Ascorbate indirectly stimulates fatty acid utilization in primary cultured guinea pig hepatocytes by enhancing carnitine synthesis. *Journal of Nutrition*, Vol 124, p732-737.

### Sites internet

- [100] [http://www.cobayesclub.com/gavage\\_cobaye.htm](http://www.cobayesclub.com/gavage_cobaye.htm) (Consulté le 28/11/2016)
- [101] <http://emeraid.com/emeraid-herbivore/> (Consulté le 2/04/2016)
- [102] <http://emeraid.com/emeraid-intensive-care-basic-use-guide/> (Consulté le 2/04/2016)
- [103] <https://www.facco.fr/L-enquete-2010> (Consulté le 2/04/2016)
- [104] [www.oxbowanimalhealth.com/products/type/detail?object=1608](http://www.oxbowanimalhealth.com/products/type/detail?object=1608) (Consulté le 2/04/2016)
- [105] [www.oxbowanimalhealth.com/products/type/detail?object=1631](http://www.oxbowanimalhealth.com/products/type/detail?object=1631) (Consulté le 2/04/2016)
- [106] PAUL-MURPHY J (2011). Mise en place d'une sonde naso-gastrique chez le lapin. *Lafeber* [En ligne]. Disponible sur : <http://lafeber.com/vet/fr/nasogastric-tube-placement-in-the-rabbit/> (Consulté le 10/03/2016).
- [107] [www.pfma.org.uk/guinea-pigs](http://www.pfma.org.uk/guinea-pigs) (Consulté le 10/03/2016)
- [108] POLLOCK C (2010). Le gavage à la seringue chez les petits mammifères herbivores. *Lafeber* [En ligne]. Disponible sur : <http://lafeber.com/vet/fr/le-gavage-a-la-seringue-chez-les-petits-mammiferes-herbivores/> (Consulté le 10/03/2016).
- [109] <http://www.supremepetfoodsfr.com/zones/veterinaire/> (Consulté le 2/04/2016)
- [110] <http://supremepetfoods.com/recovery/> (Consulté le 2/04/2016)

### Cas clinique

- [111] Cas n°1, Centre hospitalier Vétérinaire Frégis, Service NAC, Dr Huynh Minh
- [112] Cas n°2, Centre hospitalier Vétérinaire Frégis, Service NAC, Dr Huynh Minh



## **Annexes**

**Annexe 1** : Grille permettant d'évaluer le score corporel du cochon d'Inde [107].



# Guinea pig Size-0-Meter



## Size-0-Meter Score:

## Characteristics:

**1**

**Very Thin**

More than 20% below ideal body weight



Each individual rib can be felt easily, hips and spine are prominent and extremely visible and can be felt with the slightest touch. Under abdominal curve can be seen. Spine appears hunched.

**2**

**Thin**

Between 10-20% below ideal body weight



Each rib is easily felt but not prominent. Hips and spine are easily felt with no pressure. Less of an abdominal curve can be seen.

**3**

**Ideal**



Ribs are not prominent and cannot be felt individually. Hips and spine are not visible but can be felt. No abdominal curve. Chest narrower than hind end.

**4**

**Overweight**

10-15% above ideal body weight



Ribs are harder to distinguish. Hips and spine difficult to feel. Feet not always visible.

**5**

**Obese**

15-20% above ideal body weight



Ribs, hips and spine cannot be felt or can with mild pressure. No body shape can be distinguished. Underbelly touching floor when Guinea-pig is in standing position, feet cannot be seen.

Your pet is a healthy weight

Seek advice about your pet's weight

Seek advice as your pet could be at risk

### Please note

Getting hands on is the key to this simple system. Whilst the pictures in Guinea pig Size-0-Meter will help, it may be difficult to judge your pet's body condition purely by sight alone. Some guinea pigs have long coats that can disguise ribs, hip bones and spine, while a short coat may highlight these areas. You will need to gently feel your pet which can be a pleasurable bonding experience for both you and your guinea pig.



**Annexe 2 : Liste des ingrédients des aliments de réalimentation. D'après  
[101] [102] [104] [105] [109] [110]**

Aliment	Ingrédients
<p><b>Oxbow Critical care® et Oxbow Critical Care fine grind</b></p>	<p>Fléole des prés, cosses de graines de soja, farine de soja, germes de blé, gomme de xanthane, chlorure de calcium, mélasses de sucre de canne, sel, chlorure de potassium, L-Ascorbyl-2-Monophosphate (vitamine C), huile de soja, sulfate de magnésium, papaye, ananas, calcaire broyé, arôme naturel, gruau d'avoine, farine de blé, levure déshydratée, vitamine E, sels, oligo-éléments, vitamine A, chlorure de choline, protéinate de zinc, sulfate de zinc, sulfate ferreux, niacine, sulfate de cuivre, levure de sélénium, acide folique, dipantothénate de calcium, protéinate de cuivre, riboflavine, protéinate de manganèse, biotine, oxyde de manganèse, mononitrate de thiamine, vitamine B12, sélénite de sodium, hydrochloride de pyridoxine, carbonate de cobalt, vitamine D3, iodate de calcium.</p>
<p><b>Emeraid Herbivore®</b></p>	<p>Cellulose, protéines de soja hydrolysées, extrait sec de sirop de maïs, farine de gel de riz, inuline, huile de maïs, germe de blé dégraissé, huile de canola, sucrose, glutamine, calcaire broyé, dicalcium de phosphate, bicarbonate de potassium, sel iodé, DL-méthionine (un acide aminé essentiel), sulfate de magnésium, chlorure de choline, cystéine (un acide aminé essentiel), supplément de vitamine A, supplément de vitamine E, supplément de vitamine D3, complexe de bisulfite de sodium et de ménadione (source d'activité de la vitamine K), sulfate de cuivre, oxyde de manganèse, oxyde de zinc, supplément de niacine, dipantothénate de calcium, supplément de riboflavine, mononitrate de thiamine, hydrochloride de pyridoxine, supplément de vitamine B12, acide folique, biotine, acide ascorbique, tryptophane (un acide aminé essentiel), sulfate de manganèse, éthoxyquine (un conservateur), sulfate de zinc, sélénite de sodium.</p>
<p><b>Recovery®</b></p>	<p>Farine de luzerne, avoine, fèves de soja grillées et moulues, mouture de blé, cellulose, pois secs, fructo-oligo-saccharides (2.5%), farine de blé, pulpe de betterave, huile d'anis et de fenugrec</p> <p>Additifs : vitamine A 12 000 UI, vitamine C 10 mg, vitamine D3 1 500 UI, sulfate ferreux monohydrate 28 mg, iodate de calcium 2.3 mg, sulfate de cuivre pentahydraté, 19 mg, sulfate manganèse monohydrate 115 mg, oxyde de zinc 70 mg, sélénite de sodium 0.28 mg.</p>
<p><b>Recovery plus®</b></p>	<p>Fléole des prés, farine de luzerne, luzerne déshydratée, caséine, pois secs, fructo-oligosaccharides, fèves de soja grillées et moulues, huile de lin, pulpe de betterave séchée, phosphate dicalcique, graines de chardon-Marie, Echinacea séché, millepertuis séché, camomille séchées (herbes 2%), sel, anis et huile de fenugrec.</p> <p>Additifs : Oligo-éléments : sulfate ferreux monohydrate 28 mg, calcium iodate 2.3 mg, sulfate de cuivre 19 mg, manganèse sulphatemonohydrate 115 mg , oxyde de zinc 70 mg, sélénite de sodium 0,28 mg. Vitamines : Vitamine A 23 000 UI, Vitamine C 1200 mg, Vitamine D3 1400 UI, Vitamine E 80 mg.</p> <p>Stabilisateur de flore intestinale: Saccharomyces cerevisiae NCYCSc 47, 3 x 109 UFC / kg.</p>

# **LA LIPIDOSE HEPATIQUE CHEZ LE COCHON D'INDE (*Cavia porcellus*)**

**BODIN Pauline**

Résumé : Le cochon d'Inde est de plus en plus rencontré dans les salles de consultation du vétérinaire. La lipidose hépatique est un désordre au niveau du stockage des lipides. Quand le tissu adipeux stocke trop de graisse, cela gêne le fonctionnement hépatique. Si un cochon d'Inde est en hypoglycémie parce qu'il est en anorexie, la lipolyse libère des acides gras qui ne peuvent pas tous être oxydés par le foie pour produire de l'énergie, ils sont transformés en corps cétoniques qui passent dans le sang, provoquant une acidocétose. La lipidose est assez commune chez les petits mammifères et chez le chat. Chez le cochon d'Inde, elle apparaît dans les 48 heures suivant une anorexie et, si cette dernière n'est pas prise en charge rapidement, elle peut conduire à la mort de l'animal. Ce travail fait le point sur les connaissances de cette maladie chez le cochon d'Inde puis présente la conduite à adopter pour prendre en charge un cochon d'Inde en anorexie.

Mots clés: cochon d'Inde, cobaye, lipidose hépatique, stéatose hépatique, alimentation entérale

---

# **HEPATIC LIPIDOSIS IN GUINEA PIG (*Cavia porcellus*)**

**BODIN Pauline**

Abstract : Guinea pig is increasingly present in veterinary consulting rooms. Hepatic lipidosiis is a disorder in lipid storage. When the fatty tissues store too much fat, it affects the liver function. If a guinea pig has hypoglycemia because of anorexia, lipolysis releases fatty acids but all of them cannot be used by the liver to produce energy, they are converted into ketone bodies, which enter the bloodstream, causing acidosis. Lipidosiis is fairly common in small mammals and cats and appears within 48 hours following anorexia. If this latter is not treated quickly, it can be lethal. The first part of this work sums up the current knowledge on this disease in guinea pigs. The second part aims at describing supportive care that can be adopted by veterinarians to quickly manage a guinea pig in anorexia.

Key words: guinea pig, hepatic lipidosiis, steatosis, enteral feeding