



Agepi®

ACIDES GRAS ESSENTIELS



Introduction

Il existe deux familles d'Acides Gras Polyinsaturés (AGPI) : les n-6 ($\omega 6$) et les n-3 ($\omega 3$), selon que la première double liaison se situe sur le 6^{ème} ou le 3^{ème} atome de carbone à partir de l'extrémité méthyle de la chaîne carbonée.

Les deux précurseurs, l'acide linoléique (18 : 2 n-6) et l'acide alpha-linolénique (18 : 3 n-3) sont essentiels car ils ne sont pas synthétisés par les mammifères et doivent être apportés par l'alimentation.

(18 : 2 n-6) $\left\{ \begin{array}{l} 18 \text{ correspond au nombre d'atomes de carbone} \\ 2 \text{ correspond au nombre de doubles liaisons} \\ n-6 \text{ correspond à la position de la première double liaison} \end{array} \right.$

De nombreuses cellules animales peuvent en revanche les convertir en AGPI à longue chaîne pour faire notamment :

L'acide arachidonique **AA** (20 : 4 n-6) (sauf chez le chat)

L'acide eicosapentaénoïque **EPA** (20 : 5 n-3)

L'acide docosahexaénoïque **DHA** (22 : 6 n-3)

Ces trois acides gras polyinsaturés ont une importance physiologique primordiale (65).

La dose quotidienne chez l'adulte n'est pas très bien cernée. Selon les recommandations NRC (National Research Council 2006) des quantités d'apport quotidien peuvent être proposées (49).

Recommandations NRC 2006 d'apport quotidien en EPA + DHA chez le chien et le chat

Quantité en mg EPA + DHA pour chats en bonne santé			
Poids corporel (en kg)	Chat adulte	Chaton	Chatte (gestation et lactation)
1	5	10	13
3	10	21	28
5	15	29	39
Quantité en mg EPA + DHA pour chiens en bonne santé			
Poids corporel (en kg)	Chien adulte	Chiot	Chienne (gestation et lactation)
1	30	36	60
3	68	82	137
5	100	120	201
10	169	202	337
20	284	340	567
30	385	461	769
50	564	677	1128

Métabolisme des AGPI

Figure 1 - METABOLISME DES AGPI



Synthèse des Eicosanoïdes

L'acide arachidonique (AA) est libéré des phospholipides membranaires par une phospholipase lors d'une altération de la membrane cellulaire (Fig. 2 : 1 et 2 rouge). L'AA libre est alors immédiatement oxygéné en dérivés bioactifs par les oxygénases cellulaires selon deux voies possibles : la voie de la lipoxygénase ou la voie de la cyclooxygénase (36).

Cette « cascade » aboutit à la formation d'eicosanoïdes (prostanoïdes et leucotriènes) pro-inflammatoires (fig 2).

1/ VOIE DE LA CYCLOXYGÉNASE

LES PROSTAGLANDINES DE LA SÉRIE 2 (36, 63)

Les prostaglandines sont des molécules néoformées. Elles ne sont pas stockées dans l'organisme. Leur formation est directement tributaire de la libération d'AA.

- **PGE2, PGD2, PGI2** sont responsables d'une vasodilatation (générant rougeur et œdème), d'une sensibilisation des nocicepteurs à la bradykinine et l'histamine (responsables de la douleur) et de la fièvre (en coaction avec les cytokines IL-1 et IL-6). La vasodilatation amplifie les actions des autres médiateurs de l'inflammation (histamine et bradykinine) (61).
- **PGE2** potentialise l'action du **PAF** (facteur d'agrégation plaquettaire) médiateur de l'inflammation aiguë.

LES THROMBOXANES DE LA SÉRIE 2 (36, 43)

- **TxA2** : puissant inducteur d'agrégation plaquettaire et vasoconstricteur.

2/ VOIE DE LA LIPOXYGÉNASE

LES LEUCOTRIÈNES DE LA SÉRIE 4 (36, 43)

- **LTB4** est un leucotriène qui a une importance majeure dans la réaction inflammatoire chez le chien et le chat. Puissant agent chimiotactique, il entraîne le passage des leucocytes dans l'exsudat inflammatoire et il active les neutrophiles. Il augmente de plus la production de cytokines par les lymphocytes et les macrophages (IL-1).
- **LTC4** et **LTD4** : puissants bronchoconstricteurs, ils augmentent la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus bronchique. Ils activent les éosinophiles.

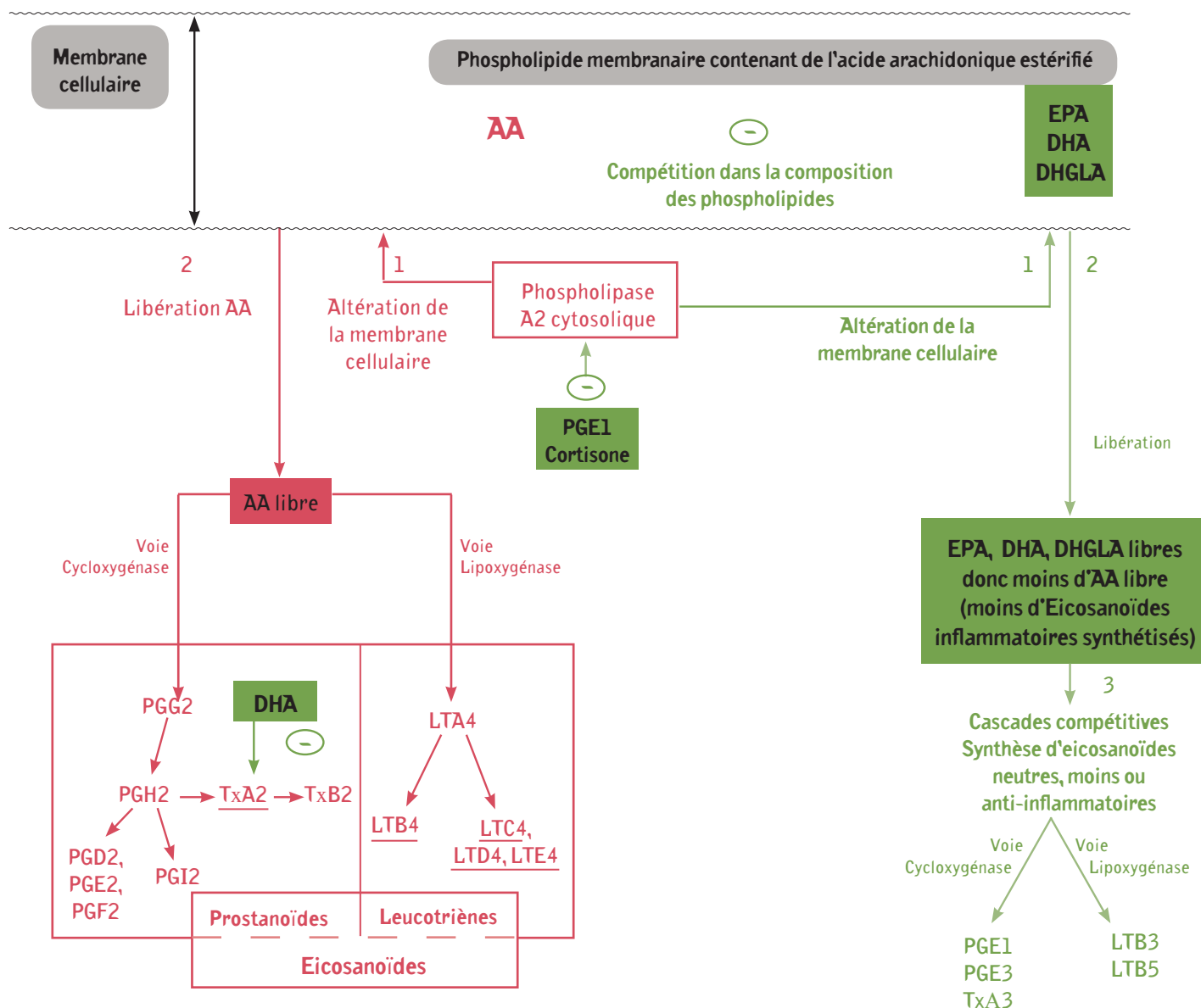
3/ INTÉRÊTS DES AGPI ω 3 AU NIVEAU DE LA CASCADE

EPA exerce une action d'inhibition compétitive sur la delta 5 désaturase, d'où une déviation du métabolisme de l'acide dihomogamma-linolénique (DHGLA) vers la synthèse de **PGE1** et **LTB3** (A.I.) et diminution de la synthèse d'AA (Fig. 1) (18).

- **EPA** **DHA** et **DHGLA** entrent en compétition avec l'AA au niveau de la constitution des membranes cellulaires. Ils s'accumulent dans les phospholipides membranaires à la place de l'AA estérifié. Ceci contribue à diminuer, lors d'une altération de la membrane cellulaire, la quantité d'AA libérée par la phospholipase. Il y aura donc au final moins d'eicosanoïdes pro-inflammatoires synthétisés (Fig. 2 : 1 et 2 vert).
- **EPA** et **DHGLA** entrent en compétition avec l'AA lors de son oxygénation par la cyclooxygénase et la lipoxygénase, en créant des « cascades compétitives » aboutissant à (Fig. 2 : 3 vert) :
 - une diminution de la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires.
 - une augmentation des eicosanoïdes neutres, moins inflammatoires voire même anti-inflammatoires (**LTB5**, **PGE3**, **TxB3**, **LTB3**, **PGE1**) (24, 38, 63).
- **DHA** inhibe l'action du **TxA2** et diminue l'affinité de celui-ci à son site récepteur. (Fig. 2) La forte diminution de l'activité « thromboxane » est en faveur d'une diminution du risque thrombotique (36).

s : cascade de l'acide arachidonique

Figure 2 - SYNTHÈSE DES EICOSANOÏDES « Cascade » de l'acide arachidonique



AA : Ac arachidonique

LT : Leucotriène

PG : Prostaglandine

Tx : Thromboxane

Produit souligné : composé très actif

Eicosanoïdes = Prostanoïdes + Leucotriènes

Vert anti ou non -inflammatoire

Rouge pro-inflammatoire

Propriétés des AGPI

Les AGPI ont pour fonctions principales (42) :

- 1/ Sous forme de phospholipides, les oméga 3 et les oméga 6 sont des **constituants universels des membranes biologiques** et modulent, via la fluidité des membranes, l'activité des protéines qu'elles contiennent (enzymes, canaux ioniques, récepteurs, transporteurs...). Ils influencent donc le métabolisme cellulaire.
- 2/ Ils sont (comme tous les acides gras) des **combustibles énergétiques** et de ce point de vue, très bons substrats de la β oxydation.
- 3/ Les oméga 3 sont aussi **régulateurs d'un grand nombre de gènes** par l'activation de facteurs de transcription comme les PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Les gènes concernés sont en particulier ceux du métabolisme lipidique et précisément ceux de la β oxydation dans le foie.
- 4/ Comme nous l'avons déjà vu, ils interfèrent de différentes façons dans la synthèse des eicosanoïdes (36) :
 - EPA exerce une action d'inhibition compétitive sur la delta 5 désaturase, d'où une déviation du métabolisme de l'acide dihomogamma-linolénique (DHGLA) vers la synthèse de PGE1 et LT3 (A.I.) au lieu d'AA (Fig. 1) (18).
 - EPA et DHA s'accumulent dans les phospholipides membranaires aux dépens de l'AA estérifié, ce qui contribue à diminuer la disponibilité d'AA libre (Fig. 2).
 - EPA et DHGLA entrent en compétition avec l'AA lors de son oxygénation par la cyclooxygénase et la lipoxygénase, d'où une diminution des éicosanoïdes pro-inflammatoires (Fig. 2 et 3) (24, 38, 63).
 - DHA inhibe l'action du TxA2 et diminue l'affinité de celui-ci à son site récepteur. (Fig. 2) La forte diminution de l'activité « thromboxane » est en faveur d'une diminution du risque thrombotique (36).

Figure 3 - Synthèse des eicosanoïdes en fonction du substrat de départ (18)



Au final, l'apport d'oméga 3 diminue PGE2 PGI2 LTB4 TxA2 → l'inflammation
 augmente PGE3 PGE1 LTB5 LTB3 | diminue

Intérêts d'une supplémentation de la ration en AGPI

Le seul acide gras oméga 3 indispensable est l'acide alpha-linolénique (ALA) qui n'est pas synthétisable par l'homme ou l'animal.

Les autres acides gras oméga 3 peuvent être obtenus théoriquement par allongement de la chaîne carbonée et désaturation de l'acide alpha-linolénique, sauf chez le chat qui ne possède pas l'enzyme nécessaire (delta 6 désaturase). **Chez le chat EPA et DHA sont donc indispensables comme l'ALA.**

Cependant l'efficacité de cette synthèse est faible chez le chien et un afflux d'oméga 6 va, par compétition, compromettre la synthèse d'EPA et DHA à partir de leur précurseur. **Ainsi chez l'animal comme chez l'homme, la plupart de l'EPA et du DHA provient de source exogène plutôt que d'une synthèse endogène à partir de l'ALA (62).**

De plus l'activité de la delta 6 désaturase qui commande la conversion de l'acide linoléique en acide gamma-linolénique et de l'acide alpha linoléique en EPA régresse chez le chien âgé comme à l'occasion de toute affection hépatique, rénale, ou diabète.

Il en résulte des perturbations de la perméabilité des membranes biologiques, de la synthèse des leucotriènes et de l'élaboration des prostaglandines des séries 1, 2 et 3 (PGE1, PGE2 et PGE3) dont peuvent dériver une moindre immunité cellulaire, une hypertriglycéridémie, un excès d'agrégation plaquettaire, voire des retards de cicatrisation (65).

Voici une liste brièvement résumée des utilisations recommandées des AGPI :

1/ En néphrologie

L'apport d'oméga 3 diminue l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie préjudiciables à la fonction rénale chez le chien (7,8, 33, 39).

Leur rôle sur la pression artérielle générale n'est pas encore clairement défini. Par contre, il est acquis que **les oméga 3 accroissent le taux de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal et réduisent l'hypertension glomérulaire contrairement aux oméga 6** (7,8, 50).

Chez l'homme un suivi sur plus de 6 ans d'une supplémentation en oméga 3 montre une nette amélioration de l'évolution des néphropathies à IgA (2, 15, 16). On note aussi une amélioration de certaines complications chez des patients transplantés ou en dialyse (hypertension, mort subite...) (16).

Chez le chien une supplémentation de la ration en oméga 3 a des effets bénéfiques sur l'insuffisance rénale (7, 8, 50) : **diminution de la protéinurie, créatininémie et des lésions rénales, augmentation de la filtration glomérulaire.**

Chez le chat l'augmentation d'EPA dans la ration aurait un effet préventif sur l'IRC et la survie du chat (56).

Il y a un consensus général sur l'utilisation d'EPA lors d'IRC chez le chat (5, 30).

2/ En complément du traitement des phénomènes inflammatoires

Grâce à leur rôle dans la synthèse des éicosanoïdes, qui au final permet une **diminution des éicosanoïdes pro-inflammatoires**, les oméga 3 peuvent être utilisés en complément du traitement de pathologies inflammatoires chroniques. De plus, ils diminuent la production de cytokines par les leucocytes telles : l'interleukine IL1 β et le facteur de nécrose tissulaire TNF α (9,17). Outre une amélioration des symptômes, ils permettent une diminution des doses d'anti-inflammatoires utilisés.

ARTHROSE :

- Une supplémentation en EPA et DHA améliore les paramètres biochimiques associés à l'arthrose canine et humaine. Ainsi, les productions synoviales de PGE2, MMP2 et 9, IL1 β , TNF α et COX2 diminuent (9, 12,17, 27, 35).
- Plusieurs études ont démontré des résultats positifs des oméga 3 (EPA, DHA) sur l'arthrose du chien :
 - de la hanche : 13 chiens sur 22, après deux semaines de suivi (46).
 - du coude : après 7 à 10 jours de traitement (27).
 - de la hanche et du genou : l'étude récente (2016) en double aveugle randomisée versus placebo sur 74 chiens pendant 84 jours montre une amélioration des symptômes et une diminution du rapport AA/EPA-DHA dans le sang (45).

Intérêts d'une supplémentation de la ration en AGPI

Une supplémentation en EPA et DHA permet de diminuer les doses de carprofen chez des chiens atteints d'arthrose chronique (21).

Une étude récente chez l'homme a montré qu'il y avait la même amélioration de l'arthrose du genou avec des doses élevées 4,5 g d'EPA + DHA qu'avec des doses faibles 450 mg d'EPA + DHA. De nouvelles études chez l'homme et chez l'animal avec des doses plus faibles seraient intéressantes pour confirmer ces résultats, les doses recommandées n'étant pas toujours clairement définies (31).

ASTHME :

Les oméga 3 améliorent les symptômes :

- de l'asthme chez l'enfant (51)
- de chevaux souffrant de maladie inflammatoire des petites voies respiratoires (11)
- des chats asthmatiques en association avec de la lutéoline (40).

3/ En dermatologie

Les AGPI présentent une bonne efficacité sur les **états cutanés kératoséborrhéiques**.

Les oméga 6 participent à la maintenance de l'imperméabilité cutanée, car ils sont présents dans les céramides du stratum corneum, et à **l'amélioration de la qualité du pelage** ou d'une peau sèche sans inflammation. Attention un excès d'apport d'oméga 6 peut conduire à une réponse pro-inflammatoire et augmenter l'inflammation au niveau de la peau et des autres organes. (34)

Chez le chien de nombreuses études ont prouvé leur intérêt dans l'arsenal thérapeutique de la **dermatite atopique chronique** (avec un consensus général pour une utilisation des oméga 3) (41, 47) :

- effet anti-inflammatoire,
- effet d'épargne de la cyclosporine, permettant de diminuer les doses chez des chiens atopiques (48),
- restauration des propriétés de barrière de la peau,
- effet anti-prurigineux plus ou moins important,
- une étude récente randomisée, versus placebo en double aveugle sur 68 chiens montre une amélioration significative des symptômes et de l'état de la peau chez des chiens ayant une dermatite atopique (54).

Plus le traitement interviendra tôt dans la gestion de la maladie, meilleure sera la réponse (1).

« Finalement, l'utilisation des acides gras essentiels, par voie orale ou topique devrait être intégrée dans la prise en charge à long terme du patient atopique. Ce type de supplémentation demandant du temps pour produire un effet bénéfique (44) »

4/ En cardiologie

De nombreuses études chez l'homme (notamment « L'étude de Lyon ») montrent qu'une supplémentation en oméga 3 augmente la survie de patients atteints d'arythmie, d'hypertension, d'infarctus, de maladie coronarienne (13,16).

Les cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL-1 sont les médiateurs primaires de la cachexie car elles diminuent l'appétit, augmentent le métabolisme énergétique et le catabolisme (des protéines musculaires) réduisant ainsi la régénération musculaire. Les acides gras omega 3 diminuent l'activité de TNF α , IL-1 et IL-6 (32,38).

EPA à 25 mg/kg et DHA à 18 mg/kg diminuent significativement la production de prostaglandine E2 et IL-1 entraînant **une réduction de la cachexie et une amélioration de la prise de nourriture chez les chiens atteints de cardiomyopathie dilatée versus placebo. La survie de l'animal étant au final augmentée** même chez des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative (19,20, 59).

Un apport d'EPA et DHA aide à **réduire l'arytmie ventriculaire du boxer lors de cardiopathie arythmogène du ventricule droit** (19,20,60).

5/ En complément du traitement de l'insuffisance hépatique chronique

Les AGPI ont une **double action lipotrope** (65) :

- ils diminuent la lipolyse tissulaire par l'action des prostaglandines,
- ils permettent la synthèse hépatique à partir d'acides gras saturés de phosphoaminolipides qui sont des formes de transport assurant le drainage des graisses du foie.
- ils ont, de plus, un rôle protecteur vis à vis de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose.

6/ En complément du traitement du diabète

- **double action lipotrope** (voir paragraphe précédent) diminuant la surcharge graisseuse du foie chez le diabétique (65).
- **augmentation de la sensibilité à l'insuline** : le degré de saturation des acides gras membranaires influence le comportement des récepteurs à l'insuline (l'insaturation augmente l'action de l'insuline alors que la saturation la diminue.) (57).
- une supplémentation en EPA et DHA améliore la sensibilité à l'insuline mais reste sans effet sur la masse ou la composition corporelle chez des chiens obèses résistants à l'insuline (39)
- **diminution du risque thrombotique** (36).

7/ En neurologie

Chez l'homme les oméga 3 sont étudiés pour leur rôle préventif sur diverses altérations du SNC (Alzheimer, démences, dépression, agressivité...) (6, 25). Le DHA, appelé aussi acide cervonique (vu sa grande concentration cérébrale), serait particulièrement intéressant :

- par régulation de gènes impliqués dans le métabolisme cérébral,
- car certains de ses métabolites sont de puissants inhibiteurs de l'inflammation cérébrale induite par ischémie (25, 36, 42).

Chez l'animal, une carence en oméga 3 induit des déficiences visuelles (carence en DHA de la rétine) (14), une perturbation et un vieillissement prématuré de l'audition, une altération du goût et une réduction des capacités d'apprentissage chez le jeune animal (6, 64).

Au contraire un apport en DHA augmente les capacités psychomotrices, visuelles et d'apprentissage chez les chiots (28, 66).

Le DHA est essentiel chez le chien et le chat au développement du cerveau et de la rétine pendant les périodes prénatales et néonatales (64).

Comparés à des chiens normaux des chiens agressifs ont montré des concentrations sanguines inférieures en DHA (58). Des études supplémentaires restent à réaliser pour savoir si une supplémentation en DHA pourrait être utile pour diminuer les symptômes ou améliorer le traitement de ces chiens agressifs.

Il est donc recommandé, au vue des nombreuses études réalisées, d'apporter du DHA pendant la gestation, la lactation et après le sevrage pour un développement optimal du système nerveux chez les chiots et les chatons (34). Les dosages recommandés sont ceux du National Research Council 2006 (tableau 1).

8/ Pour le sport

Chez les chiens sportifs, les AGPI sont utiles car entrant dans la constitution des membranes biologiques, leur polyinsaturation augmente la perméabilité membranaire et donc l'intensité du métabolisme énergétique. Ils sont de plus un très bon combustible énergétique. **Ils permettent une augmentation des aptitudes sportives** (65).

9/ Pour les animaux âgés

Avec l'âge apparaissent de nombreux problèmes, en plus d'une diminution de l'activité de la delta 6 désaturase (65).

L'intérêt d'une supplémentation en AGPI de la ration est une synthèse des indications précédentes (1 à 8).

De plus, **les oméga 3 ont un effet positif sur la réponse immunitaire des vieux et des jeunes chiens**. Ils n'entraînent pas de diminution de la vitamine E disponible dans l'organisme (33, 36).

10/ Convalescence

Chez l'homme après une chirurgie tumorale abdominale majeure, les oméga 3 améliorent les fonctions hépatique et pancréatique permettant ainsi une récupération plus rapide des patients (29).

Des chiens traités par chimiothérapie pour lymphome ont vu leur **temps de survie et l'espace entre deux récurrences augmentés grâce aux oméga 3** (52).

11/ Durée d'utilisation

La durée d'utilisation recommandée des oméga 3 pour une action anti-inflammatoire est de 4 à 6 semaines pour avoir un début d'efficacité et de 8 à 12 semaines pour un effet maximal (34).

Conservation et qualité des huiles

La fragilité des AGPI est directement liée à la présence et au nombre de doubles liaisons qui sont altérées par oxydation dès lors qu'on combine la présence d'oxygène à celles d'agents susceptibles de déclencher cette réaction radicalaire (23). Ces agents dits d'initiation sont :

- les rayonnements ionisants
- la lumière
- les métaux de transition (Fe, Cu...)

L'acide gamma linolénique, avec ses trois doubles liaisons est 40 fois plus oxydable que l'acide oléique qui n'a qu'une double liaison. Le DHA, avec ses 6 doubles liaisons est 250 fois plus oxydable que l'acide oléique.

Les contenants des AGPI doivent donc être à la fois imperméables à l'air et opaques à la lumière pour prévenir les réactions d'oxydation lors de stockage prolongé à température ambiante (10,23).

Le conditionnement en capsules molles (étanches à l'air) et en flacon opaque respecte ces deux impératifs.

Toutes les présentations de ces huiles en flacon, transparent de surcroît, ne permettaient pas une bonne conservation et ont été généralement abandonnées.

Il est impératif que les huiles de poissons soient contrôlées au niveau des métaux lourds (mercure, plomb...), des polluants (PCB, dioxines...). Il est préférable de prendre comme source d'huile de poissons, des petits poissons, non prédateurs, comme les sardines, les anchois et les maquereaux issus de pêches raisonnées qui contribuent à sauvegarder les ressources marines (34).

Synthèse

L'intérêt du rapport $\omega 6/\omega 3$ est essentiel dans l'organisme car il résulte d'une compétition au niveau de leur action et au niveau de leur voie métabolique commune.

Chez l'homme, le rapport $\omega 6/\omega 3$ recommandé est entre 4 et 5. De nombreuses études chez l'homme et chez l'animal font état d'un excès d'apport alimentaire en $\omega 6$ (actuellement, ce rapport est de 4 au Japon, 10 à 12 en France, et proche de 15 aux USA.)

L'excès d'acides gras $\omega 6$ bloque la voie métabolique des $\omega 3$ (en plus de la conversion déjà faible d'acide alpha linolénique en EPA et DHA) (39).

L'intérêt du rapport $\omega 6/\omega 3$ dans la supplémentation n'est plus d'actualité car il ne tient pas compte des apports en $\omega 6$ et $\omega 3$ de l'alimentation. Il apparaît donc évident que la consommation directe d'acides gras $\omega 3$ à très longue chaîne (EPA, DHA) doit être largement favorisée et qu'il n'est pas souhaitable ni prudent de s'en passer (42). C'est la dose totale d'oméga 3 qui détermine la concentration plasmatique en oméga 3 indépendamment du ratio oméga 6 / oméga 3 (26).

De nombreuses études, tant chez l'homme que chez l'animal, sont en cours, et il est clair que les bienfaits de AGPI (EPA et DHA en particulier) ne sont actuellement pas tous connus et compris (prévention de certains cancers, rôle dans certaines maladies auto-immunes, agressivité...) mais ils seront de plus en plus scientifiquement prouvés. Actuellement les allégations santé en alimentation humaine et animale sont nombreuses et devraient encore augmenter avec les études en cours.

Bibliographie

1. Abba C, Mussa PP, Vercelli A, Ravizi G. Essential fatty acids supplementation in different stage atopic dogs fed on a controlled diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* : (1986) 2005; 89 (3-6) : 203 - 207.
2. Alexopoulos E, Stangou M, Pantraki A et Coll. Treatment of severe IgA nephropathy with omega 3 fatty acids: the effect of a "very low dose" regimen. *Ren. Fail.* 2004; 26 (4) : 453-459.
3. Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91(10) : 4427-4430.
4. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega 3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* : (New York). 1999; 99(18) : 2452-2457.
5. Blanchard G. Nutrition : à chaque stade, ses recommandations. *AFVAC*
6. Bourre JM. Relations entre acides gras oméga 3, oméga 9, structures et fonctions du cerveau. Le point sur les dernières données. Le coût financier alimentaire des oméga 3. *OCL.* 2003; 10 (3) : 165-174.
7. Brown SA, Brown CA, Crowell WA et coll. Effects of dietary polyunsaturated fatty acids supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J. Lab. Clin. Med.* 2000; 135(3) : 275-286.
8. Brown SA, Brown CA, Crowell WA et coll. Beneficial effects of chronic administration of dietary oméga 3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 1998. 131(5) : 447-455.
9. Caughey GE et coll. The effect of human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in omega 3 fatty acids from vegetable oil or fish oils. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63(1) : 116-122.
10. Combe N. Stabilité des oméga 3 selon les modes de chauffage et de conservation. *Médecine et nutrition.* 2003, 39 (1) : 9-14.
11. Couët L, New approaches and trends in IAD therapy. *Journées annuelles de l'AVEF 2012 Proceedings.*
12. Curtis CL, Rees SG, Little CB et coll. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to omega 3 fatty acids. *Arthritis and rheumatism.* 2002; 46(3) : 1544-1553.
13. Delorgeril M, Salen P. Le pouvoir des oméga 3 - Editions Alpen 2005 - 128 p.
14. Delton-Vandenbroucke I et coll. Effect of diet on the fatty acid and molecular species composition of dog retina phospholipids. *Lipids.* 1998; 33(12) : 1187-1193.
15. Donadio JV, Larson TS, Bergstralh EJ, Grande JP. A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega 3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12(4) : 791-799.
16. Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil omega 3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Seminars in nephrology.* 2004; 24(3) : 225-243.
17. Endres S et Coll. The effect of dietary supplementation with omega 3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin 1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N. Eng. J. Med.* 1989; 320(5) : 265-271.
18. Fontaine J. Les acides gras essentiels en dermatologie des animaux de compagnie. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.* 1993; 28 : 167-175.
19. Freeman LM, Rush JE, et coll. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J. Vet. Intern. Med.* 1998; 12(6) : 440-448.
20. Freeman LM. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *J. Small Anim. Practice* 2010; 51 : 462-470.
21. Fritsch DA, et coll. A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2010; 236 (5) : 535-539.
22. Gay-Bataille B. Prescrire des AGE en dermatologie. *Journées annuelles du Gedac.* Paris Mai 2005.
23. Genot C, Eymard S, Viau M. Comment protéger les acides gras polyinsaturés à longues chaînes oméga 3 vis à vis de l'oxydation ? *OCL.* 2004; 11(2) : 133-141.
24. Gueck T, Seidel A, Fuhrmann H. Consequences of eicosapentaenoic acid (n-3) and arachidonic acid (n-6) supplementation on most cell mediators. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2004; 88(7.8) : 259-265.
25. Guesnet P, Alessandri JM, Vaucassels et coll. Acides gras oméga 3 et fonctions cérébrales. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2005; 19 : 131-134.
26. Hall JA et coll. The (n-3) fatty acid dose, independent of the (n-6) to (n-3) fatty acid ratio, affects the plasma fatty acid profile of normal dogs. *J. Nutr.* 2006; 136 (9) : 2338-2344.
27. Hansen RA, Waldron MK, Allen KGD et coll. Long chain omega 3 PUFA improve biochemical parameters associated with canine osteoarthritis. *Proc. Am. Oil Chem. Soc. Meeting, Cincinnati, 2004, may 9-12.*
28. Heinemann KM, Waldron MK, Bigley KE et coll. Long-chain (n-3) polyunsaturated fatty acids are more efficient than α -linolenic acid in improving electroretinogram responses of puppies exposed during gestation, lactation and weaning. *J. Nutr.* 2005; 135 : 1960-1966.
29. Heller AR, Rösselt et coll. Omega 3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int. J. Cancer* 2004; 111(4) : 611-616.
30. Hernandez J, Le Consensus du GEMI en néphrologie. *Afvac Avignon 2010 : Le GEMI et le GEO Proceedings* : 62-72.
31. Hill CL, March LM, Aitken D, Lester SE et coll. Fish oil in knee osteoarthritis : a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis* 2015; 0 : 1-7.
32. Hirschberg y, Pomposelli JJ, Blackburn GL, Istfan NW, Babayan V, Bistrian BR. The effects of chronic fish oil feeding in rats on protein catabolism induced by recombinant mediators. *Metabolism* 1990; 39, 397-402.
33. Kearns RJ, Hayed MG et coll. Effect of age, breed and dietary omega 6 (n-6) : omega 3 (n-3) fatty acid and ratio on immune function, eicosanoid production and lipid peroxidation in young and aged dogs. *Vet. Immunology and Immunopathology.* 1999; 69(2-4) : 165-183.
34. Kwochka KW, Fatty acids in veterinary dermatology and beyond : mechanism of action, clinical indications and quality. *Proceedings of the 8th World Congress of Veterinary Dermatology.* Bordeaux, France 2016 : 216-223.
35. Laflamme D. Osteoarthritis and diet : joined at the hip. *Clinical Edges.* Octobre 2004 : 10-13.
36. Lagarde M et Vericel E. Effets et métabolismes spécifiques des acides gras omega 3. *OCL.* 2004; 11(1) : 55-57.
37. Leaf A. Omega 3 fatty acids and prevention of ventricular fibrillation. *Prostaglandins leukot. Essent. Fatty Acids.* 1995; 52(2-3) : 197-198.
38. Leblanc CJ, Horohov DW, Bauer JE, Hosgood G, and. Mauldin GE. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2008 69 (4) : 486-493.
39. Le Bloc'h J, Leray V, Ouguerram K, Nguyen P. Omega 3 Fatty Acids supplementation improves insulin sensitivity and increase EPA and DHA tissue content in obese insulin resistant dogs. *Waltham international symposium Cambridge 2010 september 16-18 abstracts* 38.
40. Leemans J et coll. Prophylactic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and luteolin on airway hyperresponsiveness and inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J.* 2010; 184 (1) : 111-114.
41. Logas D, Kunkle GA. Double-blinded crossover study with marine oil supplementation containing high-dose eicosapentaenoic acid for the treatment of canine pruritic skin disease. *Vet Dermatol* 1994; 5 : 99-104.
42. Legrand P. Les oméga 3 : nature, rôles, besoins et formes d'apport. *Médecine et nutrition.* 2005; 41(3) : 109-115.
43. Manuel vétérinaire Merck. Seconde édition. Editions d'Après. Paris. 2002.
44. Marsella R. Atopic dermatitis : what is the latest in therapy. *Proceedings of the 8th World Congress of Veterinary Dermatology.* Bordeaux, France 2016 : 84-87.
45. Mehler SJ, May LR, King C, Harris WS, Shah Z. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *PLEFA.* 2016; 109 : 1-7.
46. Miller WH, Scott DW, Wellington JR. Treatment of dogs with hip arthritis with a fatty acid supplement. *Canine Pract.* 1992; 17 : 6-8.
47. Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ et coll. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J. Sm Anim. Prax* 2004; 45 : 293-297.
48. Müller MR, Linek M, Löwenstein C, Röthig A et coll. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J.* 2016 Apr; 210 : 77-81.
49. National Research Council. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats.* Washington, DC : The National Academies Press; 2006.
50. Neumayer HH, Heinrich et coll. Amelioration of ischemic acute renal failure by dietary fish oil administration in conscious dogs. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 3(6) : 1312-1320.
51. Oddy WH, Dekker NH et coll. Ratio of omega 6 to omega 3 fatty acids and childhood asthma. *J. Asthma.* 2004; 41(3) : 319-326.
52. Ogilvie GK, Fettman MJ et coll. Effect of fish oil, arginine and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma : a double blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer. (cancer).* 2000; 88(8) : 1916-1928.
53. Oskarsson HJ, Godwin J, Gumari RM, Thomas JXJ. Dietary fish oil supplementation reduces myocardial infarct size in a canine model of ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 5 : 1280-1285.
54. Otsuji S, Shibata N, Hirata H et coll. Highly purified eicosapentaenoic acid attenuates tissue damage in experimental myocardial infarction in dogs. *Japanese Circ. J.* 1993; 57(4) : 335-343.
54. Palmeiro BS, Shanley KJ, Mehler SJ et coll. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial evaluating the effects of a natural triglyceride omega-3 supplement on atopic dermatitis and erythrocyte membrane fatty acid concentrations in dogs. In: *29th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum.* Nashville, TN, US; 2015: 37.
56. Plantinga EA, Hovenier R, Beynen AC. Qualitative risk assessment of chronic renal failure development in healthy, female cats as based on the content of eicosapentaenoic acid in adipose tissue and that of arachidonic acid in plasma cholesteryl esters. *Vet. Res. Communications.* 2005; 29 : 281-286.
57. Raccach D, Coste T, Gerbi A, Vague P. Acides gras polyinsaturés et diabète. *Cah. Nut. Diet.* 1997; 32(6) : 349-357.
58. Re S, Zanoletti M, Emanuele E. Aggressive dogs are characterized by low omega-3 polyunsaturated fatty acid status. *Vet. Res; Commun.* 2008; 32 (3) : 225-230.
59. Slupe JL, Freeman LM, Rush JE. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. *J. Vet. Intern. Med.* 2008; 22(3) : 561-565.
60. Smith CE, Freeman LM, Rush JE, Cunningham SM, Biourge V, SMITH, C. E., Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2007; 21, 265-273.
61. Trumble TN, Billinghurst RC, Meilwraith CW. Correlation of prostaglandin E2 concentrations in synovial fluid with ground reaction forces and clinical variables for pain or inflammation in dogs with osteoarthritis induced by transection of the cruciate ligament. *Am. J. Vet. Res.* 2004; 65(9) : 1269-1275.
62. Twrzdicka, E. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease—a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* pp. 117-130.
63. Vaughn DM, Reinhardt GA et coll. Evaluation of effects of dietary omega 6 to omega 3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. *Vet. Dermatol.* 1994; 5(4) : 163-173.
64. Waldron MK, Spencer AL, Bauer JE. Rule of long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids in the development of the nervous system of dogs and cats. *JAVMA.* 1998; 213(5) : 619-622.
65. Wolter R. *Diététique du chien et du chat.* Masson 1988. 253 p.
66. Zicker SC, Jewell DE, Yamka RM et coll. Evaluation of cognitive learning, memory, psychomotor, immunologic, and retinal functions in healthy puppies fed foods fortified with docosahexaenoic acid-rich fish oil from 8 to 52 weeks of age. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2012; 241 : 583-594.

Agepi ω3

UTILISATION

Aliment complémentaire pour chiens et chats. EPA et DHA soutiennent la fonction cutanée et participent au bon fonctionnement du rein, du foie, du cœur, des articulations...

MODE D'EMPLOI

En règle générale, une capsule jusqu'à 20 kg de poids et par jour. Cette dose peut être augmentée en fonction de l'alimentation et de l'effet recherché (une pour 4 kg pour le cœur).

Pour les petits animaux, il est possible d'adapter la dose en espaçant les prises.

Donner un mois minimum ou en permanence.

COMPOSITION POUR UNE CAPSULE



Huile de poissons EPA : 110 mg - DHA : 68 mg - Gélatine, glycérol - Additif Vitamine E : 6,8 UI



Agepi ω3ω6

UTILISATION

Aliment complémentaire pour chiens et chats lors de besoins accrus en acides gras essentiels des séries omega 3 et 6, de vitamines A et E. Les acides gras essentiels soutiennent la fonction cutanée. Pour obtenir un pelage brillant et soyeux, une peau saine et souple (mues, concours...).

MODE D'EMPLOI

1 capsule pour 10 kg de poids et par jour, à faire avaler directement ou ouverte dans la nourriture.

COMPOSITION POUR UNE CAPSULE



Huile de bourrache Ac linoléique : 142 mg - Ac gamma-linolénique : 80 mg - Huile de poissons EPA: 50,5 mg - DHA : 33,7 mg - Gélatine, glycérol - Additifs : Vit A palmitate : 400 UI, Vit E : 15 UI



MP LABO

Aromagrasse

45 Bd Marcel Pagnol

F-06130 GRASSE

Tel + 33 (0)4 93 09 85 79

Fax + 33 (0)4 93 36 27 14

site : www.mplabo.eu

e-mail : contact@mplabo.eu