

Année 2005

**INFLUENCE DES ACIDES GRAS ESSENTIELS OU
POLY-INSATURÉS (OMÉGA-3 ET OMÉGA-6) SUR
L'ÉVOLUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE DU CHIEN**

THÈSE

pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement
devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRETEIL

le

.....

par

François, Bernard, Jacques, Louis BAECKEROOT

né le 24 janvier 1973 à Paris 17^{ème} (Seine)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : M. PARAGON

Professeur à l'E.N.V.A.

Assesseur : M. BLOT

Maître de conférences à l'E.N.V.A

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre
Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles
Professeurs honoraires : MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel, VUILLAUME Robert

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, AERC -UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences -UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences -UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel M. TISSIER Renaud, Maître de conférences	- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences -UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences - UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel -DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur -DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel -DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur
---	--

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique , Professeur

-UNITE DE MEDECINE M. POUCHOLON Jean-Louis, Professeur* M. CLERC Bernard, Professeur Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. MORAILLON Robert, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel - UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur * M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér..contractuel -UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)	- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle RAVARY Bérandère, AERC (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel - UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* M. RUEL Yannick, AERC - UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Melle MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC) M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)
---	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. TOMA Bernard, Professeur M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD H0ANG XUAN Nadia, Maître de confér.contractuel M. SANAA Moez, Maître de conférences -UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences	- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. BOSSE Philippe, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur* Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences - UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* M. ADJOU Karim, Maître de conférences
---	---

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) :
Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais
Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique
Contractuel

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil

qui nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur PARAGON, directeur de cette thèse, pour l'aide qu'il m'a apportée dans la réalisation et la finalisation de mon travail.

A Monsieur le Docteur BLOT, assesseur, pour le temps qu'il m'a consacré dans la lecture et la correction de cette thèse.

A mes parents que j'aime et admire, pour leur soutien qui ne m'a jamais fait défaut, l'aide qu'ils m'ont régulièrement apportée. Je les remercie de leur patience.

A ma sœur et mon beau-frère, pour avoir comblé mes lacunes.

A mes neveux et nièces, pour les moments de joie qu'ils nous donnent.

A mon frère affectueusement.

A l'Autriche et l'amitié éternelle.

A mes poulots, si Dieu le veut, l'ancien sera thésé...

A mes camarades d'études, trop nombreux pour être tous cités, pour tous les souvenirs que nous partageons.

A mes amis pour ce qu'ils sont tout simplement.

INFLUENCE DES ACIDES GRAS ESSENTIELS OU POLY-INSATURES (OMEGA-3 ET OMEGA-6) SUR L'EVOLUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DU CHIEN

NOM et Prénom : BAECKEROOT François

RESUME :

La fonction rénale du chien est difficile à évaluer. Le taux de filtration glomérulaire ne pouvant être mesuré en usage courant, elle pourra être estimée par le biais de la créatininémie, de l'urémie et du ratio protéinurie/créatininurie. Lors d'insuffisance rénale chronique chez le chien, le rein s'adapte en augmentant l'efficacité de ses néphrons mais sa fonction décroît malgré tout progressivement. Les traitements médicaux et nutritionnels ne peuvent alors que retarder cette détérioration.

Nous avons effectué dans cette thèse un regroupement et une analyse des données disponibles pour déterminer si la modulation de l'apport des acides gras poly-insaturés sous la forme d'oméga-3 et d'oméga-6 est susceptible d'influer sur la perte de la fonction rénale lors d'IRC chez le chien. Les AGPI assurent un rôle structural essentiel dans les membranes cellulaires et dans l'épiderme. Leurs dérivés sous la forme des prostaglandines, des thromboxanes et des leucotriènes régulent au niveau local l'agrégation des plaquettes, l'inflammation, la natriurèse, la vasoconstriction et, de ce fait, le taux de filtration glomérulaire.

Alors qu'un apport élevé d'oméga-6 accroît l'hypertension glomérulaire et diminue le taux de survie lors d'IRC, les oméga-3 permettront le maintien de la fonction rénale en réduisant l'hyperlipidémie, en préservant la filtration glomérulaire et en atténuant la réponse inflammatoire. Il est souhaitable que les chiens souffrant d'IRC soient complémentés dans leur régime quotidien par un apport d'oméga-3 de 1 à 10 g/Mcal d'EM. Le ratio ω -6/ ω -3 devra être inférieur à 5 et d'autant plus faible que l'apport d'oméga-3 est élevé.

MOTS-CLES : Insuffisance rénale chronique, acide gras poly-insaturé, eicosanoïde, nutrition, carnivore, chien.

JURY :

Président : Pr.
Directeur : Pr. PARAGON
Assesseur : Dr. BLOT

Adresse de l'auteur :

BAECKEROOT François
6, allée des Templiers
78860 SAINT NOM-LA-BRETECHE

THE INFLUENCE OF ESSENTIAL OR POLYUNSATURATED FATTY ACIDS (OMEGA-3 AND OMEGA-6) ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE IN THE DOG

SURNAME and Given name: BAECKEROOT François

ABSTRACT:

Dog's renal function is difficult to measure. The glomerular filtration rate cannot be measured in an every-day context, although it can be estimated by determining serum creatinine concentration, BUN and urine protein-to-creatinine ratio. Where a dog has chronic renal failure, the kidney adapts itself to this situation by increasing the efficiency of its nephrons, although it nevertheless progressively functions less well. In such a case, medical and nutritional treatments can only delay this deterioration.

In this thesis, available data was collated and analysed in order to determine whether the dosage of polyunsaturated fatty acids in the form of omega-3 and omega-6 can affect the loss of the renal function in the case of canine CRF. PUFA have an essential structural role in cellular membranes and in the skin. PUFA derivatives in the form of prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes locally regulate platelet aggregation, inflammation, natriuresis, vasoconstriction, and as a result, the glomerular filtration rate.

Whereas dietary supplementation with omega-6 PUFA increases glomerular hypertension and reduces the rate of survival in the case of CRF, diet enriched with omega-3 prevents deterioration of renal function by reducing hyperlipemia, preserving glomerular filtration and reducing inflammation. Dogs suffering from CRF should receive a daily dietary supplementation with omega-3 of 1 to 10 g/Mcal ME. The ω -6/ ω -3 ratio should be less than 5 and reduced where the omega-3 supplement is high.

KEYWORDS: Chronic renal failure, polyunsaturated fatty acid, eicosanoïd, nutrition, small animals, dogs.

JURY:

President: Pr.
Director: Pr. PARAGON
Assessor: Dr. BLOT

Author's address:

BAECKEROOT François
6, allée des Templiers
78860 SAINT NOM-LA-BRETECHE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	1
LISTE DES ABBREVIATIONS	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	7
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DU CHIEN	13
I. L'évaluation de la fonction rénale chez le chien.....	15
A. Rappels sur la structure et la physiologie rénale.....	15
1) Histologie topographique du rein	15
a) Architecture générale	15
b) Le lobe rénal.....	15
c) La vascularisation.....	16
2) Histophysiologie.....	18
a) La filtration glomérulaire	18
b) La réabsorption tubulaire.	20
α) Le tubule proximal	20
β) Anse de Henlé	20
χ) Tube contourné distal – Tube collecteur	22
c) La sécrétion tubulaire.....	22
B. Les paramètres sanguins.	22
1) L'urée.	22
2) La créatinine	24
C. Les paramètres urinaires.	25
1) La densité urinaire.....	25
2) La protéinurie.	26
3) Le ratio protéinurie/créatininurie.	27
D. L'évaluation de la filtration glomérulaire.....	29
1) Le taux de filtration glomérulaire.....	29
2) Le taux de filtration néphronique individuelle.....	30
II. L'insuffisance rénale chronique du chien.	31
A. Les différentes formes anatomo-pathologiques conduisant à l'insuffisance rénale chronique (étiologie).....	31
1) Les malformations congénitales.....	31
2) Les tumeurs rénales.....	32
3) Les lésions d'origine vasculaire.....	32
4) Les surcharges et les infiltrations du rein.....	32
5) Les lésions inflammatoires du rein.....	33
a) Les glomérulo-néphrites.....	33
b) La néphrite interstitielle chronique.....	34
c) Les pyélonéphrites.....	34

B.	L'évolution de l'insuffisance rénale chronique.....	34
1)	L'aggravation des lésions.....	34
2)	L'hypothèse de l'autoperpétuation et la théorie de l'hyperfiltration.....	35
3)	L'hyperfiltration glomérulaire chez le chien.....	36
a)	L'hypertension glomérulaire.....	36
b)	L'hypertrophie glomérulaire.....	37
c)	L'hyperfiltration glomérulaire.....	37
C.	Traitement de l'insuffisance rénale chronique.....	38
1)	Traitement nutritionnel.....	38
a)	Maintien de l'apport énergétique.....	38
b)	Apport protéique modéré.....	38
c)	Restriction du phosphore et équilibre phosphocalcique.....	39
d)	Eviter l'aggravation de l'hypertension.....	40
2)	Traitement médical.....	40
a)	Traitement symptomatique.....	40
b)	Traitement de l'hypertension glomérulaire.....	41
c)	Traitement de l'hyperparathyroïdisme.....	41

DEUXIEME PARTIE : LES ACIDES GRAS POLY-INSATURES ET LEURS DEVENIRS 43

I.	Les acides gras poly-insaturés.....	45
A.	Nomenclature des acides gras poly-insaturés.....	45
1)	Nomenclature officielle.....	45
2)	Nomenclature oméga.....	45
B.	Les sources d'acides gras poly-insaturés.....	47
1)	Pourcentage d'acides gras poly-insaturés.....	47
2)	Nature de l'apport d'acides gras poly-insaturés.....	47
3)	Rapport ω -6/ ω -3.....	49
C.	Synthèse des acides gras poly-insaturés chez le chien.....	50
1)	La notion d'acide gras essentiel.....	50
2)	Synthèse des AGPI à 20 atomes de carbone.....	50
3)	Synthèse des AGPI à 22 atomes de carbone.....	52
4)	Régulation de la synthèse des acides gras poly-insaturés.....	53
D.	Rôles structuraux des acides gras poly-insaturés.....	54
1)	Les AGPI assurent la fluidité de la membrane cellulaire.....	54
2)	La barrière épidermique.....	55
II.	Devenirs des acides gras poly-insaturés : les eicosanoïdes 59	59
A.	Les eicosanoïdes sont issus des acides gras polyinsaturés.....	59
1)	Définitions des eicosanoïdes.....	59
2)	Libération de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque.....	60
B.	Synthèse et nomenclature des eicosanoïdes.....	62
1)	Description générale.....	62
a)	Voie de la cyclo-oxygénase.....	62
b)	Voie de la lipo-oxygénase.....	62
2)	Nomenclature des eicosanoïdes.....	65
a)	Nomenclature des prostaglandines.....	65
b)	Nomenclature des thromboxanes.....	67
c)	Nomenclature des leucotriènes.....	67
C.	Variations tissulaires des eicosanoïdes.....	68
D.	Rôles des eicosanoïdes.....	69

1) Les eicosanoïdes agissent par des voies métaboliques complexes encore mal élucidées	69
a) Les récepteurs membranaires des prostanoïdes	69
b) Les récepteurs de la prostaglandine E	70
c) Les récepteurs des autres prostanoïdes	72
2) Rôles de prostaglandines	72
a) Les prostaglandines : des médiateurs aux rôles multiples	72
b) Les prostaglandines et l'agrégation plaquettaire	73
c) Les prostaglandines influent sur la pression sanguine	73
d) Les prostaglandines et l'hémodynamique rénale	75
e) Les prostaglandines et l'élimination rénale	75
f) Les prostaglandines et l'inflammation	75
g) Les prostaglandines et la reproduction	76
3) Les prostacyclines : de puissants vasodilatateurs protégeant le système vasculaire	77
4) Les thromboxanes activent les phénomènes inflammatoires	77
5) Rôles des leucotriènes	78
a) Les leucotriènes mobilisent les acteurs de l'inflammation	78
b) Les leucotriènes provoquent des vasoconstrictions	80
E. Régulation de la synthèse des eicosanoïdes	81
1) Régulation générale de la synthèse des eicosanoïdes	81
2) Interactions entre les prostaglandines, l'hormone antidiurétique et la bradykinine	81
3) Interactions entre les prostaglandines, la norépinéphrine et le système rénine-angiotensine	82
4) Inhibition par les anti-inflammatoires	82

TROISIEME PARTIE : INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLY-INSATURES SUR L'EVOLUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DU CHIEN..... 85

I. Influences potentielles et avérées des omega-3 sur la fonction rénale.....	87
A. Incorporation des omega-3 et modifications du profil lipidique	87
1) La diminution du ratio ω -6/ ω -3 modifie le profil en agpi et eicosanoides	87
2) Oméga-3 et hypercholestérolémie	89
a) L'hypercholestérolémie est préjudiciable à la fonction rénale	89
b) Les oméga-3 réduisent l'hypercholestérolémie	90
3) L'apport d'oméga-3 réduit l'hypertriglycéridémie	92
B. Actions hémodynamiques des oméga-3 et des oméga-6	93
1) Les oméga-3 réduisent-ils la tension artérielle ?	93
2) Effets des oméga-3 et des oméga-6 sur l'hémodynamique rénale	95
a) Accroissement du taux de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal par les oméga-3	95
b) Les oméga-3 réduisent l'hypertension glomérulaire chez le chien	96
C. Influence des oméga-3 et des oméga-6 sur la filtration glomérulaire	97
D. Effets des oméga-3 sur la viscosité sanguine et l'hémostase	99
1) Augmentation de la déformabilité des erythrocytes	99
2) Diminution de la viscosité sanguine	99
3) Diminution de l'agrégation plaquettaire	100
E. Modulation de l'inflammation par les oméga-3	102
1) Les oméga-3 réduisent les effets proinflammatoires des thromboxanes	102
2) Les oméga-3 réduisent la synthèse des cytokines, vecteurs de l'inflammation	103
3) Diminution du chimiotactisme et de l'adhésion leucocytaire	103
F. L'apport d'oméga-3 pourrait préserver les structures et les fonctions rénales lors d'IRC	104

1) Bilan des études chez l'homme	104
2) Les oméga-3 diminuent les lésions rénales du chien néphrectomisé	104
II. Conduite à adopter pour le rationnement.....	106
A. Pourquoi faudrait-il fournir un apport d'oméga-3 lors d'IRC ?	106
1) Que faut-il penser des résultats contradictoires dans les différentes espèces ?	106
2) Lutte contre l'hyperlipidémie.....	107
3) Limitations des facteurs favorisant l'hypertension glomérulaire et maintien du débit sanguin rénal	107
4) Atténuation des réactions inflammatoires	108
B. Quantités et proportions envisageables dans la ration	109
1) Nature des oméga 3 apportés : acide alpha-linolénique ou acide eicosapentaénoïque ?	109
2) Quel ratio ω -6/ ω -3 ?	109
3) Quantité d'oméga-3 à apporter.....	110
C. Conduite pratique du rationnement.....	110
1) Une complémentation en vitamine E est nécessaire	110
2) Choix de la source d'oméga-3 : huile de poisson ou huile de colza ?.....	111
3) Propositions d'objectifs de rationnement	113
4) Suivi diététique.....	114
CONCLUSION	115
BIBLIOGRAPHIE	117
ANNEXE.....	129

LISTE DES ABBREVIATIONS

AA : acide arachidonique
 AG : acide gras
 AGE : acide gras essentiel
 AGPI : acide gras polyinsaturés
 AINS : antiinflammatoires non stéroïdiens
 AIS : antiinflammatoires stéroïdiens
 ALA : acide alpha-linolénique
 AMPc : adénosine monophosphate cyclique
 ATP : adénosine triphosphate
 COX : cyclo-oxygénase
 DHGL ou DGLA : acide dihomogamma-linolénique
 DHA : acide docosahexaénoïque
 EM : énergie métabolisable
 EPA : acide eicosapentaénoïque
 GFR : taux de filtration glomérulaire
 GN : glomérulonéphrite
 HDL : high density lipoproteins
 (5)-HETE : acide (5) hydroxy-eicosa-6, 8, 10, 14-tétraénoïque
 (5)-HEPE : acide (5) hydroxy-eicosa-6, 8, 10, 14, 17-pentaénoïque
 (5)-HPETE : acide (5) hydroperoxy-eicosa-6, 8, 10, 14-tétraénoïque
 (5)-HPEPE : acide (5) hydroperoxy-eicosa-6,8, 10, 14, 17-pentaénoïque
 Ig : immunoglobuline
 IRC : insuffisance rénale chronique
 K_f : coefficient d'ultrafiltration glomérulaire
 LA : acide linoléique
 LDL : low density lipoproteins
 LT : leucotriène
 McalEM : mégacalorie d'énergie métabolisable
 MS : matière sèche
 PFE_m : pression de filtration effective moyenne
 PG : prostaglandine
 P_{GC} : pression capillaire glomérulaire
 R_A : résistance de l'artériole afférente
 R_E : résistance de l'artériole efférente
 SNGFR : taux de filtration néphronique individuel (Single Nephron Glomerular Filtration Rate)
 SNPF : débit sanguin glomérulaire (Single Nephron Plasma Flow)
 TCD : tube contourné distal
 TCP : tube contourné proximal
 TX : thromboxane
 VLDL : very low density lipoproteins

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : La vascularisation rénale d'après CRESPEAU [56].	17
FIGURE 2 : Dessin schématique du corpuscule rénal et de l'appareil juxta-glomérulaire d'après HENRIKSON [98].	18
FIGURE 3 : Schéma de l'ultrastructure du « filtre glomérulaire » et de ses principales caractéristiques de filtration d'après BRAUN <i>et al.</i> [27].	19
FIGURE 4 : Histophysiologie du tube urinaire d'après FONTAINE [82].	21
FIGURE 5 : Représentation schématique des réactions et des enzymes impliquées dans le métabolisme de la créatine et de la créatinine d'après WYSS et KADDURAH-DAOUK [192].	23
FIGURE 6 : Les voies majeures du métabolisme de la créatine chez les mammifères d'après WYSS et KADDURAH-DAOUK [192].	25
FIGURE 7 : Corrélation entre la protéinurie urinaire exprimée en milligrammes par kilogramme de poids et par jour et le ratio protéinurie/créatininurie obtenu à partir d'un simple échantillon d'urine ($r = 0,975$, $P < 0,01$) d'après GRAUER <i>et al.</i> [89].	28
FIGURE 8 : Agrandissement de la Figure 6 à l'origine des axes d'après GRAUER <i>et al.</i> [89].	28
FIGURE 9 : Théorie de l'hyperfiltration appliquée à l'insuffisance rénale chronique progressive d'après BROWN [33].	35
FIGURE 10 : Conséquences de l'hypertension glomérulaire d'après COTARD [53].	36
TABLEAU I : Noms et origines des différents acides gras poly-insaturés d'après CRAWFORD [55], LOGAS <i>et al.</i> [118] et SIAM [173].	46
TABLEAU II : Quantités et proportions des acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés dans différentes huiles et graisses d'après FEINBERG <i>et al.</i> [74].	48
TABLEAU III : Quantités et proportions d'acides gras de la famille des oméga 3 et des oméga 6 d'après FEINBERG <i>et al.</i> [74].	49
FIGURE 11 : Formules semi-développées d'acides gras de la série n-6.	51
FIGURE 12 : Formules semi-développées d'acide gras de la série n-3.	51
FIGURE 13 : Métabolisme normal des acides gras essentiels d'après LOGAS <i>et al.</i> [118].	52
FIGURE 14 : Les mouvements des AGPI et leur métabolisme dans la cellule d'après SPRECHER [176].	53
FIGURE 15 : Structures de l'acylcéramide 1 et de l'acylglucosylcéramide 1 de l'épiderme d'après WERTZ <i>et al.</i> [187].	56
FIGURE 16 : Représentation schématique de la formation de la barrière imperméable de l'épiderme d'après WERTZ <i>et al.</i> [187].	57

FIGURE 17 : Synthèse des eicosanoïdes à partir des AGPI de l'alimentation d'après BARCELLI [9].	59
FIGURE 18 : Libération et intégration de l'acide arachidonique à la membrane cellulaire d'après UOTILA et VAPAATALO [182].	60
FIGURE 19 : Métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase d'après HIGGINS [99].	63
FIGURE 20 : Métabolisme de la lipo-oxygénase à partir de l'acide arachidonique d'après HIGGINS [100].	64
FIGURE 21 : Structure des prostaglandines E et F et de leurs acides gras précurseurs d'après VANE et MONCADA [184].	65
FIGURE 22 : La structure de base de l'acide prostanoïque avec les variations du cycle pentagonal rencontrées dans les différentes prostaglandines d'après HIGGINS [100].	66
FIGURE 23 : Structure de la thromboxane A ₂ d'après OGLETREE [145].	67
FIGURE 24 : Transduction du signal et effets fonctionnels des différents récepteurs EP dans les cellules épithéliales rénales d'après BREYER <i>et al.</i> [30].	70
FIGURE 25 : Transduction du signal et effets fonctionnels des différents récepteurs EP dans les cellules musculaires lisses d'après BREYER <i>et al.</i> [30].	71
TABLEAU IV : Principaux effets des eicosanoïdes	74
FIGURE 26 : Représentation schématique de l'action de différents eicosanoïdes selon leur famille d'AGPI d'origine.	76
FIGURE 27 : Aperçu du recrutement des globules blancs lors de glomérulonéphrite d'après BRADY [26].	78
FIGURE 28 : Proposition de mécanisme par lequel l'adhésion des leucocytes promeut la génération de produits de la lipo-oxygénase par un trajet transcellulaire au niveau des sites inflammatoires d'après BRADY [26].	80
FIGURE 29 : Effets du ratio d'acides gras oméga-6/oméga-3 sur la synthèse cutanée des LTB ₄ chez le chien 90 minutes après une injection de lipopolysaccharide d'après VAUGHN et REINHART [185].	88
FIGURE 30 : Effets du ratio d'acides gras oméga-6/oméga-3 sur la synthèse cutanée des LTB ₅ chez le chien 90 minutes après une injection de lipopolysaccharide d'après VAUGHN et REINHART [185].	88
FIGURE 31 : Valeurs moyennes d'excrétion urinaire de la PGE ₂ et du TXB ₂ exprimées en picogrammes d'eicosanoïde par milligramme de créatinine à la fin d'un essai diététique de 11 semaines chez des chiens néphrectomisés aux onze douzièmes d'après BROWN <i>et al.</i> [37].	89
TABLEAU V : Paramètres sanguins lipidiques au début de l'essai diététique, 2 mois après la néphrectomie partielle (moyenne ± 1,96 σ) d'après BROWN <i>et al.</i> [35].	91
TABLEAU VI : Valeurs moyennes pour les paramètres sanguins lipidiques pendant les 20 mois de l'essai diététique (moyenne ± 1,96 σ) d'après BROWN <i>et al.</i> [35].	92
Figure 32 : Pression artérielle moyenne, systolique et diastolique de chiens recevant des oméga-3 sous forme d'huile de poisson d'après NEUMAYER <i>et al.</i> [143].	94

TABLEAU VII : Paramètres glomérulaires obtenus pendant des études de microchirurgie chez des chiens néphrectomisés et soumis à des régimes enrichis en huile de carthame (groupe ω -6), en graisses animales saturés (groupe contrôle) ou en huile de poisson (groupe ω -3) d'après BROWN <i>et al.</i> [37].	96
TABLEAU VIII : Valeurs moyennes pour les paramètres systémiques et rénaux pendant les 20 mois de l'essai diététique (moyenne $\pm$ 1,96 σ) d'après BROWN <i>et al.</i> [35].	97
FIGURE 33 : Mesures en série de la clairance de la créatinine chez des chiens soumis à un régime de base complété avec 15 % d'huile de poisson (groupe ω -3, n = 7), avec de la graisse de bœuf (groupe témoin, n = 7) ou avec de l'huile de carthame (groupe ω -6, n = 7) d'après BROWN <i>et al.</i> [35].	98
TABLEAU IX : Paramètres sanguins lipidiques chez le chien néphrectomisé à la fin d'un essai diététique de 10 semaines d'après BROWN <i>et al.</i> [37].	100
FIGURE 34 : Agrégation maximale du plasma contenant les plaquettes stimulée par 50 μ mol/l d'ADP d'après SAKER <i>et al.</i> [163].	101
FIGURE 35 : Lésions glomérulaires chez des chiens partiellement néphrectomisés consommant un régime standard supplémenté en huile de poisson (groupe ω -3), en graisses animales (groupe témoin) ou en huile de carthame (groupe ω -6) d'après BROWN <i>et al.</i> [35].	105
FIGURE 36 : Lésions rénales chez des chiens partiellement néphrectomisés consommant un régime standard supplémenté en huile de poisson (groupe ω -3), en graisses animales (groupe témoin) ou en huile de carthame (groupe ω -6) d'après BROWN <i>et al.</i> [35].	105
TABLEAU X : Composition de différentes huiles riches en oméga-3 d'après FAVIER <i>et al.</i> [73], SOUCI <i>et al.</i> [175] (en caractères italiques) et FEINBERG <i>et al.</i> [74] (en caractères gras).	112
ANNEXE I : Caractéristiques et prix indicatifs de quelques compléments alimentaires en oméga-3	131

INTRODUCTION

Ces dernières années, les acides gras poly-insaturés, et plus particulièrement la série des oméga-3, ont fait l'objet de nombreuses recherches. Cet intérêt est en partie né de la constatation que les maladies cardio-vasculaires et l'athérosclérose ne touchaient que faiblement les populations Inuits dont l'alimentation est particulièrement riche en poissons. C'est en effet dans les huiles de poissons que l'on trouve la plus grande concentration d'oméga-3. De fait, de nombreuses études se sont intéressées à l'influence des acides gras poly-insaturés de la famille des oméga-6 ou de la famille des oméga-3 dans de nombreuses affections.

Selon MACDOUGALL *et al.* [120], les maladies rénales spontanées chez le chien concerneraient 1 % de la population canine. L'insuffisance rénale chronique toucherait 10 % des chiens de plus de 15 ans présentés en consultation (POLZIN *et al.* [155]) et 58% des chiens atteints de cette maladie auraient 10 ans ou plus au moment du diagnostic de la maladie (MACDOUGALL *et al.* [120]). Il est impossible à l'heure actuelle de régénérer le rein ; aussi, une attention toute particulière est portée aux manœuvres diététiques et médicamenteuses susceptibles de ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique qui conduit toujours à la mort ou à l'euthanasie de l'animal.

L'objet de cette étude est donc de faire la synthèse des données disponibles concernant les influences des acides gras poly-insaturés sur la fonction rénale et de déterminer quels effets ces derniers peuvent avoir sur l'évolution de l'insuffisance rénale chronique du chien.

PREMIERE PARTIE :
L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DU CHIEN

I. L'évaluation de la fonction rénale chez le chien

A. Rappels sur la structure et la physiologie rénale

Le rein est l'organe excréteur chargé de l'élaboration de l'urine ; cette fonction est dévolue au tube urinaire qui représente l'unité structurale et fonctionnelle de l'organe. Le rein assure l'élimination des déchets, les régulations ionique et acido-basique, la régulation de la pression artérielle, l'homéostasie calcique (par le biais de la vitamine D₃) et la sécrétion d'érythropoïétine.

1) Histologie topographique du rein

a) Architecture générale

Le rein est de forme ovoïde avec une dépression centrale, le hile, par où arrive l'artère rénale et partent la veine rénale et l'uretère. On reconnaît deux zones dans son épaisseur : une périphérique appelée zone corticale et une centrale, deux fois plus importante, appelée zone médullaire.

La médullaire est divisée en pyramides de Malpighi qui délimitent sur le rein les lobes. La corticale se compose du labyrinthe et des pyramides de Ferrein qui délimitent sur le rein les lobules.

b) Le lobe rénal

Le lobe rénal est constitué de lobules au sein desquels on retrouve les tubes urinaires. Ceux-ci se divisent en cinq parties (FONTAINE [82]) :

- le corpuscule de Malpighi situé entre les pyramides de Ferrein (figure 2),
- le tube contourné proximal (TCP) se disposant au sein du labyrinthe,
- l'anse de Henlé qui, elle-même, se divise en quatre parties :
 - la branche descendante large dans la pyramide de Ferrein,
 - la branche descendante grêle s'enfonçant dans la médullaire
 - la branche ascendante grêle, court segment reprenant la direction de la corticale,
 - la branche ascendante large qui fait rapidement suite à la précédente pour se terminer dans la pyramide de Ferrein,
- le tube contourné distal (TCD) situé dans le labyrinthe (les tubes contournés distaux débouchent par groupe dans les tubes collecteurs),
- le tube collecteur qui s'enfonce dans la médullaire fusionnant avec d'autres pour former tour

à tour les tubes de Bellini et le tube papillaire s'ouvrant finalement dans le bassin.

L'ensemble formé par le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal forme le néphron. On compte 400 000 à 500 000 néphrons par rein chez le chien (BROWN *et al.* [40], HENRIKSON [98]). On en distingue deux types, le néphron court dit « perdeur de sel » et le néphron long (10 à 20 %) dit « rétenteur de sel » (FONTAINE [82], figure 1). Il faut noter l'existence de deux régions bien séparées de la zone corticale contenant des parties distinctes du néphron, le labyrinthe comportant l'ensemble des tubes contournés et des corpuscules de Malpighi et les pyramides de Ferrein où l'on retrouve les anses de Henlé pénétrant au sein de la zone médullaire.

c) La vascularisation

La vascularisation rénale est de type terminale rendant cet organe particulièrement sensible aux affections vasculaires telle que l'infarctus.

L'artère rénale se divise en artères radiaires entre les pyramides de Malpighi, les artères interlobaires. Celles-ci se divisent en artères arciformes évoluant dans la zone de jonction cortico-médullaire. De ces dernières naissent les artères interlobulaires évoluant dans la corticale (figure 1).

Les artères interlobulaires assurent l'irrigation du tube urinaire par deux réseaux capillaires successifs. Le premier est de type admirable ; c'est-à-dire formé d'une artériole afférente suivie d'un réseau capillaire dans le glomérule puis terminer par une artériole efférente. Si le glomérule irrigué est en partie moyenne du cortex, l'artériole efférente donne un deuxième réseau capillaire irriguant les portions corticales du tube urinaire. Si le glomérule est en situation profonde, l'artériole efférente s'enfonce dans la médullaire. C'est alors l'artériole droite qui irrigue les portions médullaires du tube urinaire par un deuxième réseau capillaire (CRESPEAU [56]).

Le drainage veineux suit le même chemin que l'irrigation artérielle en sens inverse avec, successivement, les veines arciformes, les veines interlobaires et la veine rénale.

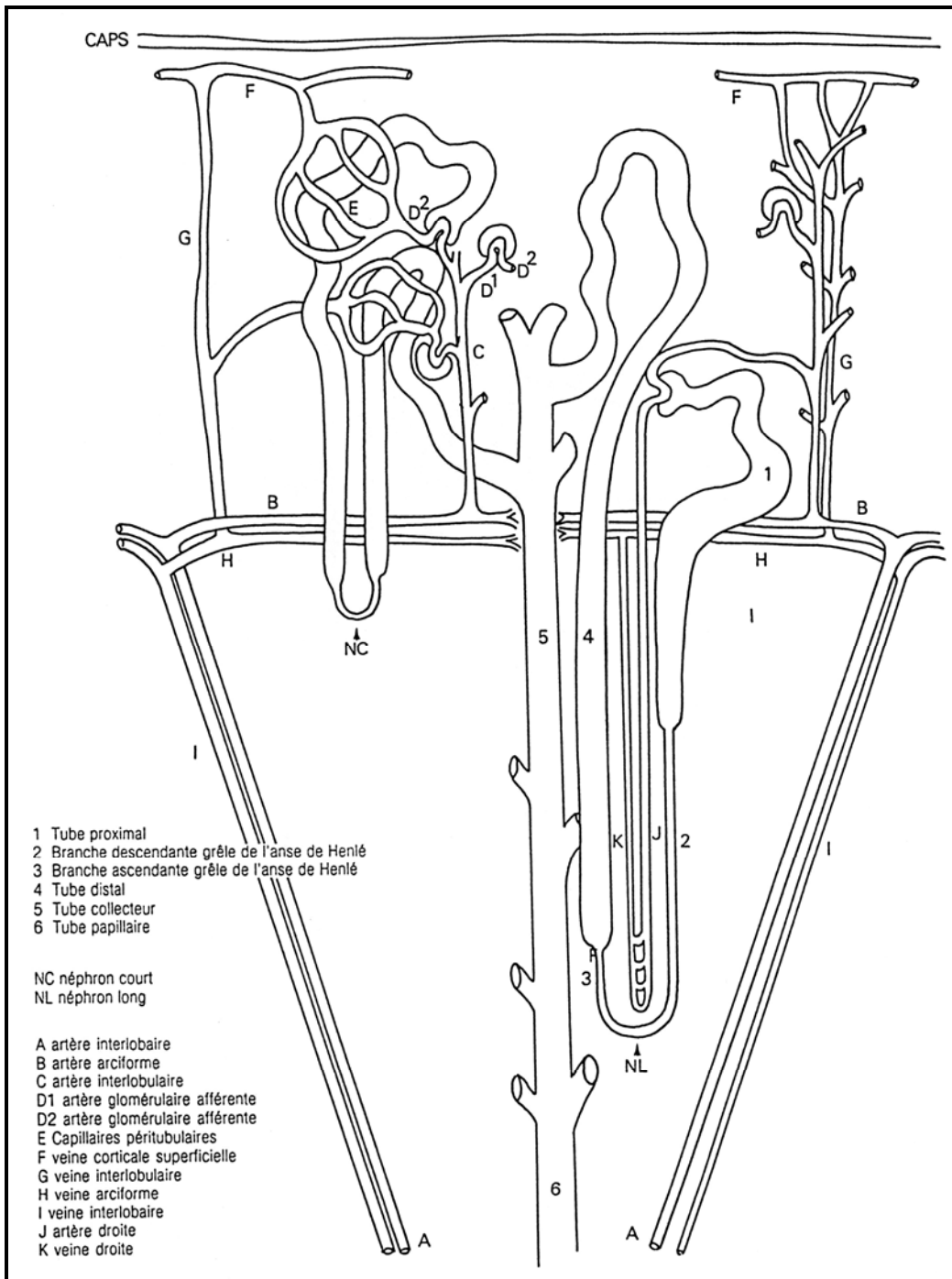


FIGURE 1 : La vascularisation rénale d'après CRESPEAU [56].

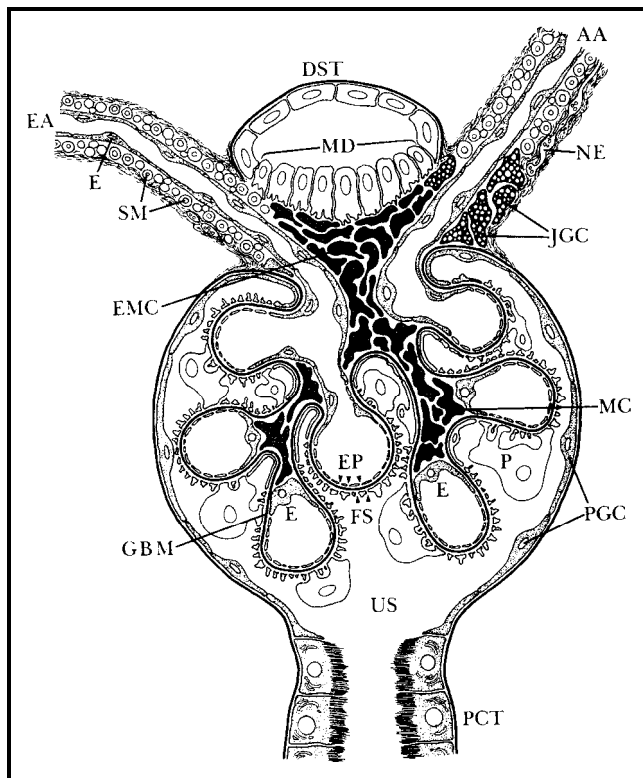
2) Histophysiologie

a) La filtration glomérulaire

Dans le corpuscule de Malpighi, on distingue :

- le glomérule rénal, formé par un réseau capillaire entre deux artérioles, une afférente et une efférente, maintenu par un tissu conjonctif, le mésangium.
- la capsule de Bowman, enveloppe périphérique constituant le départ du tube urinaire.

Le feuillet interne de la capsule de Bowman est formé de cellules épithéliales, les podocytes, se moulant étroitement sur les capillaires et partageant avec eux sa basale (CRESPEAU [56] ; FONTAINE [82]) (figure 2).



Signification des abréviations : AA artériole afférente, EA artériole efférente, E cellules endothéliales, EP pores capillaires, MC cellules mésangiales, GBM membrane basale glomérulaire, P feuillet interne de la capsule de Bowman formée par les podocytes, PGC feuillet externe, FS fentes de filtration formées par les pédicelles des podocytes, US chambre glomérulaire, PCT Tube Contourné Proximal, MD macula densa, DST Tube Contourné Distal, EMC lacis, JGC cellules myoépithélioïdes de Ruyters, NE terminaisons nerveuses.

FIGURE 2 : Dessin schématique du corpuscule rénal et de l'appareil juxta-glomérulaire d'après HENRIKSON [98].

La filtration glomérulaire est un phénomène passif résultant de la différence de pression hydrostatique entre les capillaires et la chambre glomérulaire (espace délimité par la capsule de Bowman). Cette différence de pression, appelée pression de filtration, peut être évaluée par l'équation :

$$P_{\text{filtration}} = P_{\text{GC}} - P_{\text{urinaire}} - \pi$$

où P_{GC} est la pression capillaire dans le glomérule, elle-même fonction de la pression artérielle et de la vasomotricité des artères rénales, P_{urinaire} est la pression d'urine dans la chambre glomérulaire et π est la pression oncotique des protéines plasmatiques (NAVAR L.G. *et al.* [137]).

Certains éléments sanguins ne peuvent pas passer dans l'urine primitive du fait de deux phénomènes. L'un, mécanique, est provoqué par l'existence d'un feutrage de fibrilles conjonctives dans la basale du glomérule empêchant le passage des éléments d'un diamètre supérieur à 45 Å et de poids moléculaire supérieur à 70 000 D environ (CRESPEAU [56] ; DEETJEN *et al.* [61]) (figure 3). L'autre, électrostatique, est du au fait que les membranes des podocytes sont chargées négativement, favorisant donc le passage des cations et freinant celui des anions.

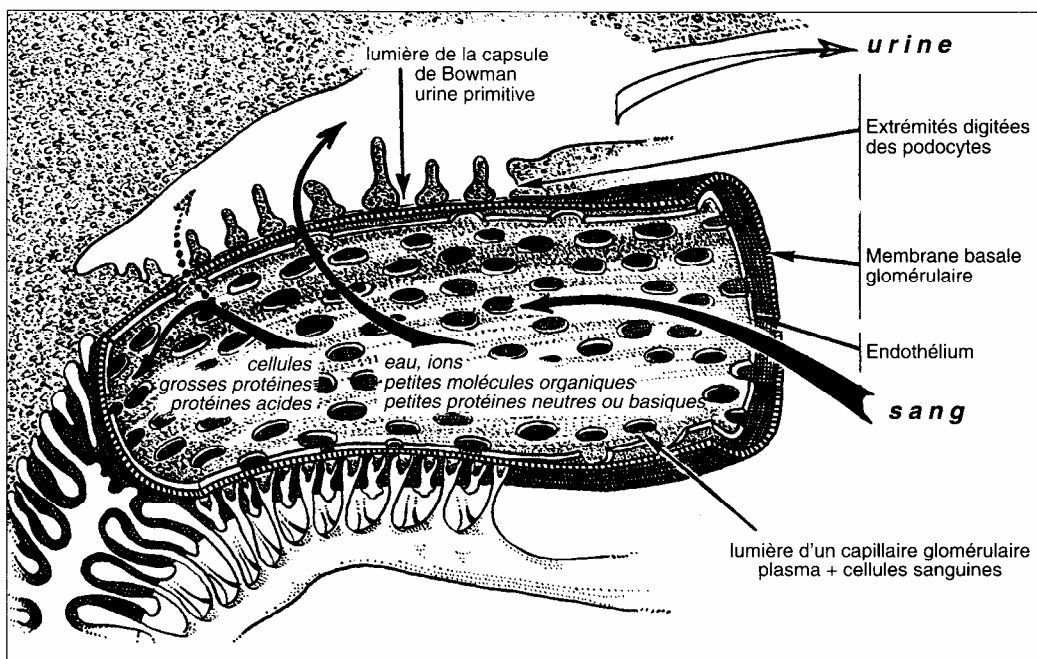


FIGURE 3 : Schéma de l'ultrastructure du « filtre glomérulaire » et de ses principales caractéristiques de filtration d'après BRAUN *et al.* [27].

Un cinquième du volume plasmatique arrivant dans le glomérule est filtré pour former l'urine primitive (MICHELL [123]). Un chien de taille moyenne forme 50 litres par jour environ d'urine primitive (FONTAINE [82]).

b) La réabsorption tubulaire.

La fonction principale du tubule rénal consiste essentiellement à réabsorber la presque totalité de l'eau filtrée par le glomérule ce qui revient à concentrer considérablement l'urine : en pratique, moins de 1% du volume filtrée est éliminé (CRESPEAU [56] ; DEETJEN *et al.* [61] ; FONTAINE [82]).

Dans les premiers segments du tubule, les mouvements hydro-électrolytiques sont principalement contrôlés par la nature des transporteurs présents dans les cellules et par les caractères de perméabilité des cellules ; par conséquent, les mouvements d'eau sont strictement passifs et ne dépendent pas directement des besoins hydriques de l'organisme. Cette réabsorption hydrique « obligatoire » concerne plus de 80% du volume filtré. Seuls les segments distaux (tube contourné distal et tube collecteur) subissent des régulations hormonales qui ajustent les pertes hydriques et sodées de l'organisme.

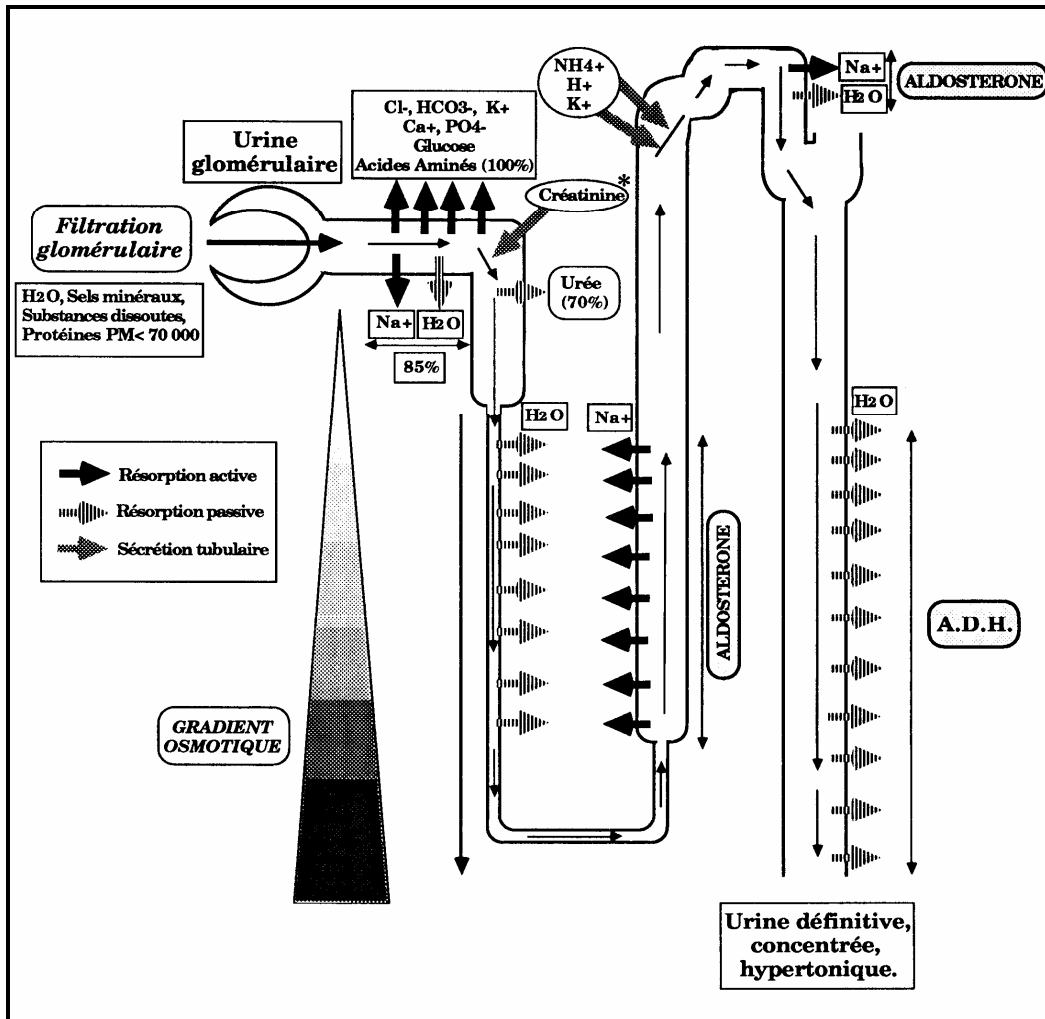
α) Le tubule proximal

Le tubule proximal assure essentiellement la sécrétion de protons et la réabsorption d'eau ; d'ions et de petites molécules, de manière iso-osmotique. La force motrice principale est le gradient électrochimique d'ions sodium établi par la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP-ase, une enzyme localisée dans la membrane basolatérale. Les transferts sont principalement assurés par voie transcellulaire mais la réabsorption des chlorures est préférentiellement intercellulaire. Par ailleurs, des processus d'endocytose assurent la réabsorption de la majeure partie des molécules protéiques de petite taille (BRAUN *et al.* [27]). Le passage de l'urine dans le tube contourné proximal et la branche descendante large de l'anse de Henlé conduit à la réabsorption de 85% du sodium. Le chlore, les bicarbonates, le potassium, le calcium, les phosphates, le glucose, les acides aminés et les protéines y sont réabsorbés activement dans les conditions physiologiques. L'eau et l'urée suivent passivement pour, respectivement, environ 85 et 70 % (CRESPEAU [56], figure 4).

β) Anse de Henlé

Dans l'anse de Henlé, les fonctions des parties descendante et ascendante (figure 4) se complètent pour délivrer une urine hypotonique ou isotonique au filtrat glomérulaire à l'entrée dans le tubule distal alors qu'elles ont subi :

- une concentration forte dans la branche descendante. Ce processus est lié pour l'essentiel au transfert de molécules d'eau de la lumière tubulaire vers les espaces interstitiels de la médulla rénale.
- une dilution dans la branche ascendante qui est globalement imperméable à l'eau et dans laquelle une réabsorption active de chlorures (avec Na^+) entraîne une dilution progressive de l'urine. Ce mouvement actif est essentiel dans les processus de concentration par l'établissement d'un mécanisme de contre-courant fondé sur un gradient de concentrations croissantes du cortex vers la médulla interne (BRAUN *et al.* [27]).



* Sécrétion active de créatinine par le tube proximal uniquement si la filtration glomérulaire est insuffisante (insuffisance rénale)

FIGURE 4 : Histophysiologie du tube urinaire d'après FONTAINE [82]

χ) Tube contourné distal – Tube collecteur

C'est ce segment qui ajuste le volume final de l'urine, en fonction des nécessités, par :

- réabsorption active de sodium et donc passive d'eau, sous le contrôle de l'adostérone dans le tube contourné distal.
- réabsorption active d'eau libre dans le tube collecteur sous l'action de l'hormone antidiurétique (ADH). Cette dernière réagit essentiellement aux variations de la volémie. Elle est libérée par la post-hypophyse lors d'une baisse du volume sanguin déclenchant une réabsorption accrue d'eau et, par suite, l'émission de volumes urinaires réduits et d'urines plus concentrées (BRAUN *et al.* [27], figure 4).

c) La sécrétion tubulaire.

Les tubes contournés proximaux et distaux sont capables de sécréter des substances. Ce phénomène, difficile à mettre en évidence, est le seul pouvant expliquer les rapports de concentration entre l'urine et le sang observés pour certains éléments comme l'ammoniaque (NH_4^+). En effet, alors que l'urine définitive est le centième de l'urine primitive, le rapport entre l'ammoniaque urinaire et l'ammoniaque sanguin est compris entre mille et deux mille. Cette sécrétion est couplée à celle des ions H^+ et liée à l'acidification de l'urine dans le TCD (DEETJEN *et al.* [61]). Le rein participe à la régulation acidobasique du sang en modulant cette sécrétion de protons et la réabsorption de bicarbonates. Le tube contourné proximal sécrète également de la créatinine (en cas d'insuffisance rénale) et de l'acide hippurique ainsi que certaines substances médicamenteuses (CRESPEAU [56]).

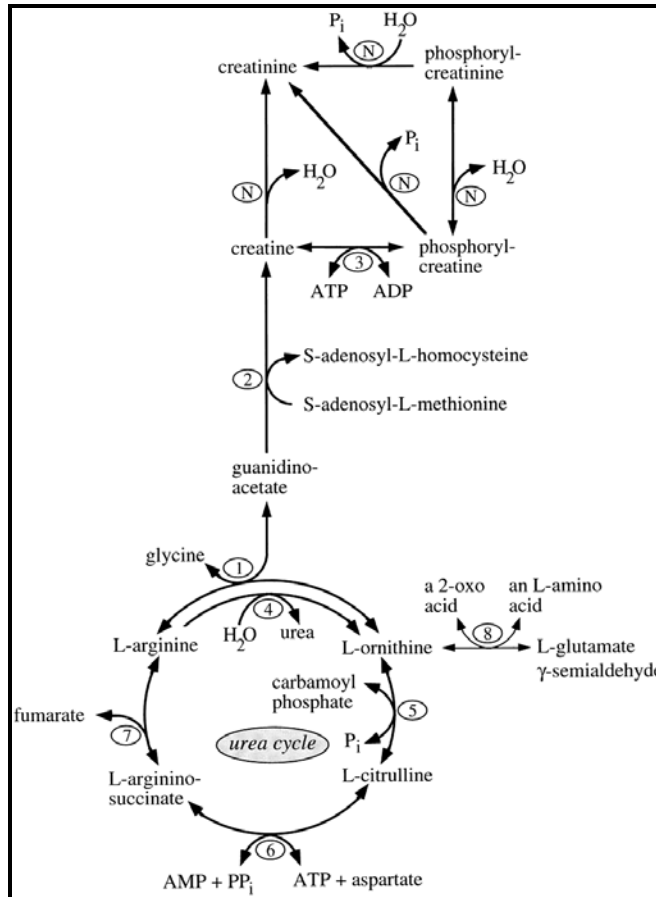
B. Les paramètres sanguins.

1) L'urée.

L'urée est synthétisée par les cellules hépatiques à partir des résidus ammoniacaux issus de la dégradation des acides aminés. Sa production dépend de l'importance du catabolisme protidique (figure 5). Son élimination est assurée par le rein. L'urée est filtrée par le glomérule et une fraction d'environ 70% (CRESPEAU [56]) est réabsorbée par les cellules tubulaires par un mécanisme de diffusion passive. La concentration plasmatique de l'urée, à l'état physiologique, est comprise entre 0,2 et 0,5 g/l (MORAILLON *et al.* [130]).

L'urée peut varier pour de nombreuses raisons autres que celle d'une atteinte rénale. D'après WILLARD *et al.* [191], elle peut varier de façon physiologique suivant l'apport alimentaire azoté (régimes hypoprotéique ou hyperprotéique), suivant le métabolisme

protéique (exercice physique violent ou stimulations du catabolisme ou de l'anabolisme par des médicaments) ou suivant l'apport d'eau (prise de boisson, sudation).



Les enzymes sont indiquées par des numéros : 1) L-arginine glycine aminotransférase (AGAT) ; 2) S- adénosyl-L-méthionine N-guadininoacétate méthyltransférase (GAMT) ; 3) créatine kinase (CK) ; 4) arginase ; 5) ornithine carbamyltransférase ; 6) argininosuccinate synthétase ; 7) argininosuccinate lyase ; 8) L-ornithine 2-oxo-acide aminotransférase (OAT) ; N) réactions non-enzymatiques.

FIGURE 5 : Représentation schématisée des réactions et des enzymes impliquées dans le métabolisme de la créatine et de la créatinine d'après WYSS et KADDURAH-DAOUK [192].

Lors des augmentations pathologiques de l'urée, on a coutume de distinguer les urémies pré-rénales, post-rénales et rénales. Les urémies pré-rénales découlent d'une affection en amont du rein soit par l'augmentation du catabolisme azoté (toxi-infections, traumatismes, hémorragies digestives, fièvre, cancer...) soit par une diminution de la perfusion rénale

(déshydratation, choc hypovolémique, insuffisance cardiaque). Dans le dernier cas, des lésions apparaîtront rapidement sur le rein. Les urémies post-rénales se produisent lorsqu'il est impossible d'assurer une bonne évacuation de l'urine comme lors d'obstructions ou rupture des voies urinaires. En cas d'obstruction, il se produit également rapidement des complications rénales. Lors d'une atteinte rénale, l'urémie augmente tardivement quand les deux tiers au moins du parenchyme rénal ne sont plus fonctionnels (OSBORNE *et al.* [148]).

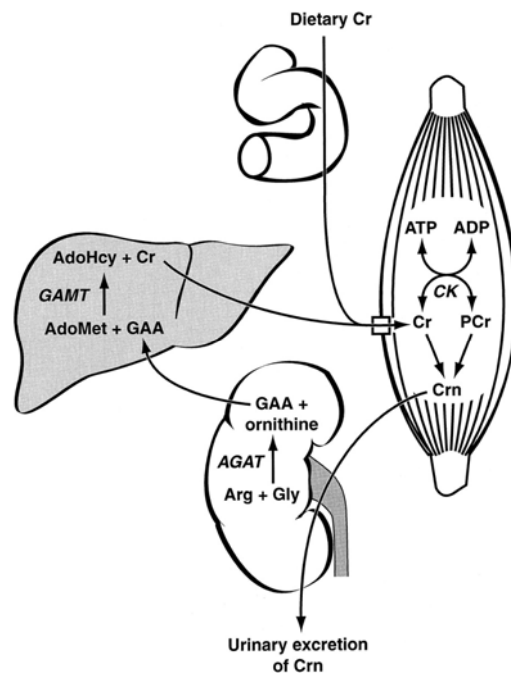
Etant donné les nombreuses causes extra-rénales pouvant faire augmenter ou diminuer (comme l'insuffisance hépatique) le taux sanguin d'urée, il convient d'analyser un résultat de dosage d'urée en regard de l'examen clinique et des autres résultats d'analyses sanguines ou urinaires avant de conclure à l'existence d'une insuffisance rénale. Une urémie normale n'exclut pas une atteinte rénale ; à l'inverse, une augmentation n'implique pas forcément des lésions rénales (WILLARD *et al.* [191]).

2) La créatinine.

Elle est formée à partir de la créatine dont la majeure partie (plus de 90%) se trouve dans les tissus musculaires (WYSS et KADDURAH-DAOUK [192]). La cyclisation de la créatine en créatinine est une réaction non-enzymatique, mono-moléculaire et irréversible dans le vivant. Les études montrent que la fraction de créatine convertie en créatinine est relativement constante et d'environ 1,7% de l'ensemble de la créatine par jour (WYSS et KADDURAH-DAOUK [192]). La créatinine, de part sa nature non-ionisée, diffuse largement dans le corps pour être éliminée par filtration glomérulaire dans les reins (WYSS et KADDURAH-DAOUK [192], figure 6).

Le taux de créatinine dans le sang est, dans des conditions normales, compris entre 10 et 20 mg/l (MORAILLON *et al.* [130]). Contrairement à l'urée, la créatinine connaît peu de facteurs de variations autres qu'une atteinte rénale. Son taux peut baisser en cas de gestation (augmentation du débit cardiaque et donc du taux de filtration glomérulaire) ou d'une perte significative de muscle (WILLARD *et al.* [191]). Il peut augmenter à la suite d'un repas (mais dans une proportion inférieure à 10 mg/l) ou de lésions musculaires importantes comme lors d'une myosite aiguë ou d'un important trauma musculaire (WILLARD *et al.* [191]). La majeure cause d'augmentation est la présence d'un taux de filtration glomérulaire diminué, que cette diminution soit due à des facteurs pré-rénaux, rénaux ou post-rénaux. De même que pour l'urée, l'augmentation est tardive et se produit quand plus des deux tiers des tissus rénaux sont lésés. La créatininémie constitue donc un indice tardif mais plus fiable de la

fonction rénale que l'urémie. Ceci dit, elle ne permet pas pour autant d'évaluer à elle seule la filtration glomérulaire mais sa simplicité de dosage rend son usage fréquent en pratique pour effectuer des pronostics lors d'atteinte rénale.



Les besoins en créatine sont couverts soit par l'absorption intestinale de la créatine fournie par le régime alimentaire, soit par sa biosynthèse initiée probablement dans le rein puis achevée dans le foie. La créatine est convertie en créatinine dans le muscle par une réaction non-enzymatique. La créatinine diffuse dans l'organisme pour être finalement excrétée par le rein.

FIGURE 6 : Les voies majeures du métabolisme de la créatine chez les mammifères d'après WYSS et KADDURAH-DAOUK [192].

C. Les paramètres urinaires.

1) La densité urinaire.

La densité urinaire se mesure, après la centrifugation de l'urine, à l'aide d'un réfractomètre, sur le surnageant de façon à éliminer les éléments figurés (WILLARD *et al.* [191]). Les valeurs normales chez le chien sont comprises entre 1,015 et 1,045 (CHARONDIÈRE et GOY-THOLLOT [48], WILKES *et al.* [190]). Les produits de contraste radiographique, la fluidothérapie et les thérapies médicamenteuses sont susceptibles d'interférer avec le résultat de la mesure (WILLARD *et al.* [191]). La collection d'urine doit donc être effectuée avant toute intervention.

Une valeur de densité supérieure ou égale à 1,030 et inférieure ou égale à 1,045 chez le chien suggère une aptitude normale à concentrer l'urine de la part des tubules rénaux (WILLARD *et al.* [191]). Quand la densité est comprise entre 1,015 et 1,029, on peut conclure que l'urine est certes concentrée mais qu'elle ne l'est pas assez pour exclure une maladie rénale. Entre 1,008 et 1,015, l'urine est isosthénurique ; sa densité est similaire à celle du plasma et du filtrat glomérulaire. On parle alors d'une polyurie osmotique qui peut être provoquée par l'existence d'une IRC. En effet, la perte progressive des néphrons entraîne une augmentation du volume d'urine parvenant dans la partie distale du tubule rénal. Les capacités de réabsorption sont dépassées et il s'ensuit une diurèse osmotique (ROSENBERG [161]). C'est pourquoi l'existence concomitante d'une densité isosthénurique et d'une déshydratation est bien souvent en faveur d'une IRC. Quand la densité est inférieure à 1,007, l'urine est hyposthénurique et l'animal souffre, a priori, de diabète insipide. Celui-ci est provoqué soit par un manque de sécrétion d'hormone antidiurétique soit par une diminution de la sensibilité rénale à cette même hormone. On parle, pour le premier cas, de diabète insipide central et, pour le deuxième, de diabète insipide néphrogénique. Ce dernier peut être provoqué par l'existence d'une insuffisance rénale bien qu'elle n'en soit pas une cause fréquente (ROSENBERG [161]).

La densité urinaire apporte des renseignements sur l'origine d'une polyuro-polydipsie que l'on retrouve fréquemment dans l'insuffisance rénale chronique. Elle constitue un test rapide, immédiat et facile permettant d'orienter avec l'examen clinique les analyses ultérieures.

2) La protéinurie.

A l'état physiologique, les reins restreignent la perte des protéines plasmatiques qui se produit lors de la filtration glomérulaire par une endocytose au niveau des cellules du tube urinaire (BIEWENGA *et al.* [17]). Cette perte concerne essentiellement des protéines de faible poids moléculaire, inférieures à 66 000 D (BIEWENGA et GRUYS [16]). Il existe donc une protéinurie physiologique dont la concentration dépend de la densité urinaire. Pour minimiser l'impact de cette dernière, on mesure la perte de protéines dans les urines par jour et, pour obtenir des données comparables et limiter les variations individuelles, on donne la mesure en fonction du poids corporel. Le résultat obtenu s'exprime donc en mg de protéines par kg de poids corporel et par jour. La protéinurie physiologique est toujours inférieure à 30 mg/kg/j selon les auteurs WHITE J. V. *et al.* [189] et BARSANTI et FINCO [10]. Pour GRAUER *et al.* [89], elle serait même inférieure à 20 mg/kg/j. Le prélèvement de l'urine doit

être effectué au niveau de la vessie de façon à limiter la contamination par les sécrétions génitales. C'est pourquoi l'évaluation de la protéinurie est difficile à mettre en œuvre avec la nécessité d'un sondage urinaire et les risques d'infection (WHITE J. V. *et al.* [189] et GRAUER *et al.* [89]).

D'après ces mêmes auteurs, on peut distinguer l'origine pré-rénale, rénale ou post-rénale d'une protéinurie pathologique sur la base de l'anamnèse, l'examen clinique, les analyses sanguines et celles du culot urinaire. Dans le cas d'une protéinurie rénale, on peut orienter le diagnostic par l'étude de l'électrophorèse des protéines urinaires sur un gel de polyacrylamide. En effet, BIEWENGA et GRUYS [16] ont montré qu'il existe une corrélation entre le grade des lésions glomérulaires et la clairance des différentes protéines urinaires. Des lésions glomérulaires modérées s'accompagnent d'une augmentation de l'albumine éliminée alors que des lésions plus sévères, lors d'une amyloïdose ou d'une glomérulo-néphrite membraneuse par exemple, provoquent également une augmentation de l'élimination des protéines de haut poids moléculaire (supérieur à 66 000 D). La perte des protéines de haut poids moléculaire suggère une perte de sélectivité de la taille par le filtre glomérulaire alors que la perte de la sélectivité de charge s'accompagnera d'une perte de protéines plus petites dont l'albumine (OLSON *et al.* [147]).

3) Le ratio protéinurie/créatininurie.

Le ratio protéinurie/créatininurie consiste à faire le rapport entre les concentrations urinaires des protéines et de la créatinine sur un simple et unique échantillon d'urine dans le but d'estimer la protéinurie. La densité urinaire n'a ainsi plus d'influence sur la valeur obtenue (GRAUER *et al.* [89] et BARBER [8]). La protéinurie et la créatinurie doivent être exprimés dans la même unité pour son calcul. Cette valeur est intéressante dans la mesure où certaines conditions sont remplies. Ces dernières sont l'existence d'un taux de filtration glomérulaire (GFR) stable et, pour un GFR donné, une élimination constante des protéines et de la créatinine. D'après GRAUER *et al.* [89] et WHITE J. V. *et al.* [189], la corrélation entre ce ratio (issu d'un simple échantillon d'urine) et la protéinurie journalière (mg/kg/j) est importante et supérieure à 0,95 (figures 7 et 8). GRAUER *et al.* [89] montrent également que celle-ci est supérieure à la corrélation entre la protéinurie d'un échantillon et la protéinurie journalière (0,92).

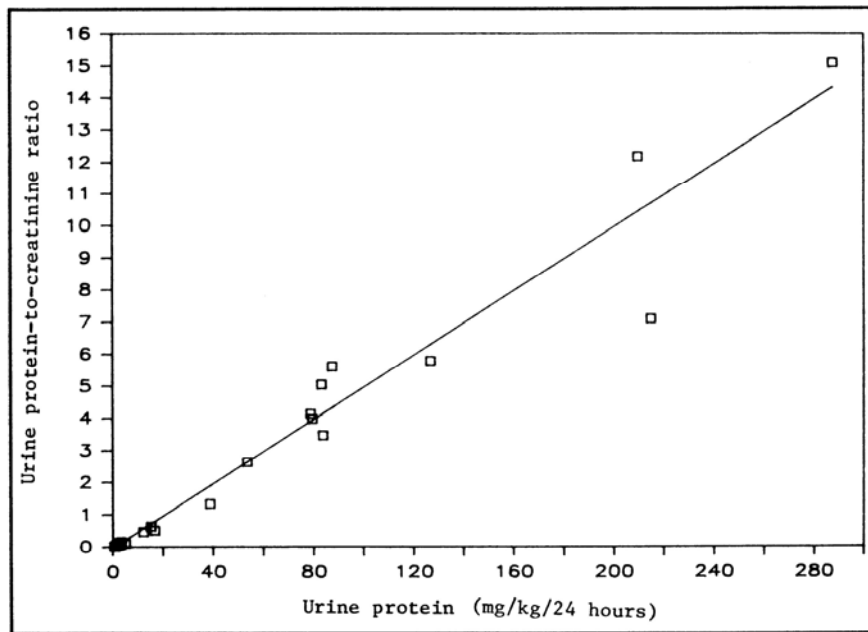


FIGURE 7 : Corrélation entre la protéinurie urinaire exprimée en milligrammes par kilogramme de poids et par jour et le ratio protéinurie/créatininurie obtenu à partir d'un simple échantillon d'urine ($r = 0,975$, $P < 0,01$) d'après GRAUER *et al.* [89].

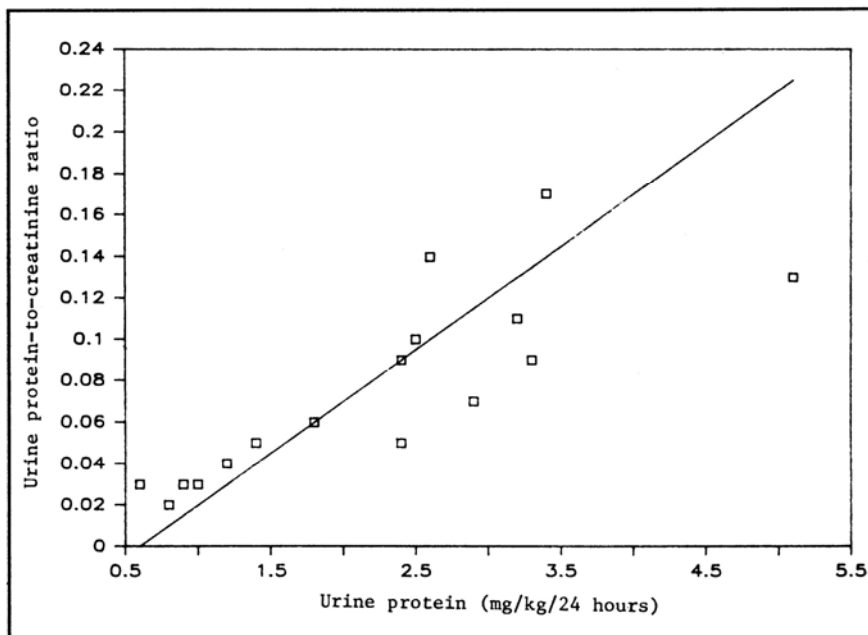


FIGURE 8 : Agrandissement de la Figure 6 à l'origine des axes d'après GRAUER *et al.* [89].

Le ratio protéinurie/créatininurie constitue donc un indice fiable d'estimation de la protéinurie. Sa limite de normalité est estimée à environ 1. Dans les études de GRAUER *et al.* [89] et WHITE J. V. *et al.* [189], aucun chien ayant une protéinurie supérieure à 30 mg/kg/j n'avait de ratio inférieur à 1 et, réciproquement, aucun chien ayant une protéinurie inférieure à 30 mg/kg/j n'avait de ratio supérieur à 1.

D. L'évaluation de la filtration glomérulaire.

1) Le taux de filtration glomérulaire.

Le taux de filtration glomérulaire (GFR ou débit de filtration glomérulaire) correspond au volume de plasma transitant dans les glomérules par unité de temps (BRAUN *et al.* [27]). Chez le chien, le GFR est exprimé en ml/min/kg de poids. La clairance d'une molécule correspond à sa cinétique d'épuration plasmatique et s'exprime par le volume de plasma totalement épuré par unité de temps. Si l'on considère une molécule librement filtrée par le glomérule et ne subissant aucune sécrétion ni réabsorption dans les tubules rénaux, sa clairance sera alors équivalente au taux de filtration glomérulaire (BRAUN *et al.* [27] ; GLEADHILL et MICHELL [85]).

La clairance d'une substance X peut s'exprimer par l'équation :

$$Cl_X = (U_X \times V) / Pl_X$$

où U_X et Pl_X sont les concentrations de la substance dans l'urine et le plasma et V le volume d'urine formé par unité de temps.

La détermination du taux de filtration glomérulaire est considérée comme le meilleur test de la fonction rénale car elle est directement corrélée à la masse fonctionnelle des reins (BRAUN *et al.* [27]).

La clairance de l'inuline est considérée comme test de référence pour la détermination du GFR (BRAUN *et al.* [27], BROWN *et al.* [41], FINCO *et al.* [78], FINCO *et al.* [80], GLEADHILL et MICHELL [85]). Mais elle nécessite l'administration d'une perfusion intraveineuse afin de maintenir une concentration plasmatique stable de l'inuline et, donc, son application n'est pas aisée.

FINCO *et al.* [80] ont montré que la clairance de la créatine endogène donnait une bonne estimation du taux de filtration glomérulaire. La corrélation avec la clairance de l'inuline est meilleure si le dosage est effectué par une réaction enzymatique avec la peroxydase ($R^2 = 0,979$) plutôt qu'avec la réaction de Jaffe ($R^2 = 0,943$) où des chromogènes

sont susceptibles d'augmenter les valeurs obtenues, particulièrement dans le sang. Toutefois, l'expérience de FINCO *et al.* [80] concernait des chiens sains et des réserves doivent être émises pour son application dans les cas d'insuffisance rénale en raison d'une possible sécrétion de créatinine par le rein et d'une possible voie de dégradation de la créatinine par les bactéries de l'intestin (O'CONNELL *et al.* [144], PERRONE *et al.* [152]).

Afin de déterminer le GFR, FINCO *et al.* [78] ont proposé de déterminer la clairance de la créatine exogène administrée par un bolus en injection intraveineuse (35 à 70 mg/kg) puis entretenue par une perfusion (0,25 à 0,52 mg/min/kg). La corrélation avec la clairance de l'inuline est excellente ($R^2 = 0,994$ avec $P < 0,0001$) et le niveau de la fonction rénale est sans influence sur la clairance de la créatine exogène ($R^2 = 0,05$; Figure 6). FINCO *et al.* [78] concluent donc que la réduction de la masse rénale fonctionnelle n'entraîne pas une augmentation de la sécrétion de la créatine, cette dernière étant minimisée dans cette technique par l'utilisation de créatine exogène. La mesure de la clairance de la créatine exogène offre l'avantage sur celle de l'inuline d'un recours à des analyses plus simples en pratique.

Toutes les méthodes précédentes nécessitent le recours à des collections urinaires laborieuses par cathétérisation (BROWN *et al.* [41]). Il existe des méthodes de détermination de la clairance basées sur les seules mesures plasmatiques. Mais, elles font appel à des produits radioactifs nécessitant des centres spécialisés ou à des produits de contraste iodés contre-indiqués lors d'insuffisance rénale et mesurés par des appareils coûteux nécessitant d'importants prélèvements sanguins (BRAUN *et al.* [27], GLEADHILL et MICHELL [85]).

2) Le taux de filtration néphronique individuelle.

La mesure du taux de filtration néphronique individuelle (SNGFR) nécessite l'utilisation de techniques de microchirurgie ; sa détermination n'est réalisée que dans le cadre de la recherche. A la différence du GFR, le SNGFR donne la mesure de l'urine primitive à l'échelle d'un seul glomérule et apporte donc des informations sur la physiologie du glomérule et sur les effets de manœuvres diététiques, médicales ou chirurgicales. Cette mesure est réalisée en plaçant une pipette dans le tube urinaire, recueillant ainsi l'urine du néphron. Comme pour le GFR, on estime le débit du filtre glomérulaire en effectuant le rapport de la concentration urinaire d'inuline par la concentration plasmatique, multiplié par le débit de l'urine collectée. La ponction de l'urine dans le néphron est réalisée aux niveaux des tubes contournés pour des raisons d'accessibilité. Toutefois, il semble que la mesure du

SNGFR à partir du tube contourné proximal fournisse une surestimation de ce dernier (HARTUPEE *et al.* [95], NAVAR L. G. [136]). Pour HARTUPEE *et al.* [95], celle-ci est due aux conditions de la collection d'urine où, dans la plupart des cas, la pression tubulaire proximale ne pouvait être maintenue pour des raisons techniques. D'après NAVAR L. G. [136], c'est l'interruption du flux d'urine délivré au niveau du TCD et, plus particulièrement, de l'appareil juxta-glomérulaire qui est la cause de la surestimation. L'absence d'urine dans le TCD entraîne un rétro-contrôle de l'appareil juxta-glomérulaire tendant à réduire le tonus de l'artère afférente au minimum, ce qui entraîne une augmentation de la pression glomérulaire et du SNGFR. Dans le cadre d'une pression tubulaire proximale contrôlée, HARTUPEE *et al.* [95] estiment le taux de filtration néphronique individuelle à 49,3 nl/min et NAVAR L. G. *et al.* [139] rapportent un SNGFR à 47 nl/min. Le taux de filtration néphronique individuelle SNGFR est lié à la pression de filtration effective par le coefficient d'ultrafiltration glomérulaire K_f :

$$\text{SNGFR} = K_f \times P_{\text{filtration}}$$

où K_f est exprimé en nl/min/mm de Hg.

II. L'insuffisance rénale chronique du chien.

A. Les différentes formes anatomo-pathologiques conduisant à l'insuffisance rénale chronique (étiologie).

1) Les malformations congénitales.

Les malformations congénitales sont peu fréquentes chez le chien. On peut en distinguer trois majeures : la dysplasie rénale, les reins polykystiques et l'hydronéphrose. La dysplasie rénale, aussi appelée hypoplasie corticale, résulte d'un développement anormal du cortex rénal dont l'épaisseur est réduite. On note la formation de kystes à la jonction cortico-médullaire et le développement d'une sclérose interstitielle non-inflammatoire. Elle se traduit par une IRC pouvant apparaître jusqu'à l'âge de 5 ans (CRESPEAU et FONTAINE [57]).

Les reins polykystiques résultent de la dilatation (kystes) des segments du tube urinaire dans le cortex, en raison du défaut d'abouchement de ceux-ci lors de l'organogenèse. Lors d'atteinte bilatérale, ils sont susceptibles d'entraîner une IRC irréversible en détruisant la quasi-totalité du parenchyme rénal (CRESPEAU et FONTAINE [57]).

L'hydronéphrose résulte d'une rétention d'urine dans le bassinet provoquée par une atrésie ou un coude anormal de l'urètre. Elle peut être acquise suite à une obstruction des

voies urinaires. Dans sa forme congénitale, elle est généralement unilatérale et provoque donc rarement une IRC. Dans sa forme acquise, elle est souvent bilatérale et à l'origine d'une IRC (CRESPEAU et FONTAINE [57]).

2) Les tumeurs rénales.

Les tumeurs primitives sont rares et, le plus souvent, malignes (90 % d'après DEVAUCHELLE [62]). Etant généralement unilatérales, elles ne provoquent pas d'IRC mais peuvent, comme dans le cas de l'adénocarcinome rénal, s'étendre rapidement à distance. Les tumeurs secondaires (métastases) relèvent du stade de cancer généralisé et sont fréquentes en raison de la forte vascularisation du rein. On peut également trouver une infiltration lymphomateuse bilatérale accompagnant l'évolution d'un lymphosarcome (DEVAUCHELLE [62]). Toutes les atteintes bilatérales sont susceptibles d'entraîner un état d'IRC.

3) Les lésions d'origine vasculaire.

L'IRC peut être provoquée par l'ischémie rénale chronique, appelée aussi néphroangiosclérose (CRESPEAU et FONTAINE [57]) ou néphrosclérose (JONES *et al.* [107]). Elle résulte d'une réduction progressive de l'irrigation artérielle entraînant une sclérose segmentaire du rein sans signes évidents d'inflammation. On considère qu'elle est provoquée par des lésions d'artériosclérose (CRESPEAU et FONTAINE [57]). La néphroangiosclérose semble avoir été longtemps confondue avec la néphrite interstitielle chronique. Elle apparaît chez le chien à partir de 6 à 7 ans et s'aggrave avec l'âge.

4) Les surcharges et les infiltrations du rein.

Chez le chien diabétique, il est possible de trouver une surcharge glycogénique du rein au niveau du TCD. Il peut également s'installer une glomérulopathie due à l'épaississement des membranes basales par le dépôt de glycoprotéines aboutissant à une glomérulosclérose nodulaire non-inflammatoire (CRESPEAU et FONTAINE [57]).

L'amyloïdose est une infiltration du rein par une substance amorphe glycoprotéique, l'amyloïde. Ce dépôt peut concerner d'autres organes tels que le foie ou la rate (DIBARTOLA *et al.* [64]). Une prédisposition héréditaire ou raciale a été mise en évidence chez le Shar-Pei, le beagle, l'épagneul breton, le fauve de Bretagne et le bruno du Jura (DIBARTOLA *et al.* [65], BOWLES et MOSIER [24] et PAGES *et al.* [149]). Les glycoprotéines formant les dépôts d'amyloïde se concentrent en premier lieu au niveau des glomérules où PAGES *et al.* [149] retrouvent des dépôts dans 100 % des cas. L'amyloïdose

touche les tubules urinaires dans 25 % des cas d'après ces mêmes auteurs. L'incidence de l'amyloïdose parmi les affections rénales varie selon les auteurs entre 8 et 29,5 % (MACDOUGALL *et al.* [120], PAGES et TROUILLET [151] et PAGES *et al.* [149]). D'après PAGES et TROUILLET [150,151], l'incidence de l'amyloïdose varie avec l'âge. Elle croît jusqu'à atteindre un maximum pour la tranche d'âge de 5 à 8 ans puis, décroît de 29,5 % avant 9 ans à 9 % après 11 ans. L'amyloïdose aboutit à un état d'IRC, souvent précédé d'une protéinurie importante (BIEWENGA et GRUYS [16], DIBARTOLA *et al.* [63]) et, dans 20 % des cas d'après PAGES et TROUILLET [150], d'un syndrome néphrotique.

5) Les lésions inflammatoires du rein.

a) Les glomérulo-néphrites.

Selon MACDOUGALL *et al.* [120], les lésions glomérulaires représenteraient 52 % des affections rénales (amyloïdose incluse). PAGES et TROUILLET [151] constatent également une fréquence supérieure à 50 % mais aussi une relative constance des glomérulo-néphrites (GN) en fonction de l'âge des sujets (de 22,7 % à 28 % des lésions observées). La grande majorité des glomérulo-néphrites résulte d'un trouble immunitaire. Les GN immunologiques sont généralement diffuses. S'il est parfois possible de les rattacher à une cause connue comme un pyomètre, une leptospirose, un adénovirus, une dirofilariose ou un processus tumoral, les origines de la grande majorité des GN restent indéterminées ; on les qualifie alors de primitive ou d'idiopathique (JONES *et al.* [107], MACDOUGALL *et al.* [120]). Différents types de GN peuvent coexister dans un même rein (MOREAU [131]). Evoluant tout d'abord sur un mode aigu, elles sont susceptibles de se prolonger sur un mode subaigu ou chronique. Parmi celles-ci, les plus communes sont la GN extra-membraneuse (ou membraneuse) et la GN proliférative (mésangio-proliférative ou membranoproliférative) (CRESPEAU et FONTAINE [57], JONES *et al.* [107], MOREAU [131]). Les GN extra-membraneuses se caractérisent par un épaississement de la membrane basale glomérulaire, du au dépôt d'immuns complexes sur le versant externe de celle-ci, avec peu de signes d'inflammation associée. C'est pourquoi certains auteurs comme JAENKE et ALLEN [106] préfèrent le terme de nérophathie ou glomérulopathie. Selon BIEWENGA et GRUYS [16], elles sont associées à une protéinurie importante (380 mg/kg/j) D'après MOREAU [131], elles sont idiopathiques dans 70 % des cas et évoluent vers la sclérose glomérulaire dans 85 % des observations. Les GN mésangio-prolifératives se caractérisent par une prolifération des cellules mésangiales et une majoration de la matrice mésangiale (CRESPEAU et FONTAINE [57], MOREAU [131]). Si les lésions s'étendent sous l'endothélium capillaire et la membrane

basale glomérulaire, elles peuvent alors provoquer la sténose des capillaires et on qualifie ces GN de membrano-prolifératives (MOREAU [131]). Lors d'une évolution chronique, on aboutit au stade ultime des glomérulo-néphrites chroniques (HENRIKSON [98], MOREAU [131]). Elles sont caractérisées par la désorganisation de la structure glomérulaire avec une sclérose plus ou moins étendue du glomérule et de la zone péri-glomérulaire. Dans les cas avancés, le glomérule est remplacé par un tissu cicatriciel et, la circulation sanguine dans les portions suivantes du néphron n'étant plus correctement assurée, celles-ci dégénèrent et une fibrose des tubules et de l'interstitium se développent (HENRIKSON [98]).

b) La néphrite interstitielle chronique.

La néphrite interstitielle chronique a longtemps été considéré comme la lésion rénale la plus fréquente chez le chien. Elle semble avoir été confondue avec les lésions de glomérulo-néphrite chronique et de néphroangiosclérose (CRESPEAU et FONTAINE [57], HENRIKSON [98]). Si MINKUS *et al.* [124] estiment sa fréquence à 58,3 %, MACDOUGALL *et al.* [120] l'évaluent à 10,5 % et PAGES et TROUILLET [151] donnent des fréquences de 8,3 % avant 9 ans et de 12,6 % de 9 à 18 ans. Elle est caractérisée par une sclérose étendue à l'ensemble du tissu conjonctif interstitiel associée à la persistance d'infiltrats inflammatoires.

c) Les pyélonéphrites.

La pyélonéphrite est une lésion inflammatoire suppurée du rein débutant dans le bassinet puis s'étendant dans l'ensemble du parenchyme rénal (CRESPEAU et FONTAINE [57]). Elle fait suite à une infection ascendante des voies urinaires et évolue fréquemment vers la chronicité. L'inflammation provoque une destruction progressive de la médullaire puis de la corticale du rein. Si l'atteinte est bilatérale, la destruction du parenchyme entraîne une insuffisance rénale chronique irréversible.

B. L'évolution de l'insuffisance rénale chronique.

1) L'aggravation des lésions.

Les chiens souffrant d'une insuffisance rénale chronique subissent une dégradation progressive de leur fonction rénale (BARSANTI et FINCO [11], ALLEN *et al.* [2]). Mais, BARSANTI et FINCO [11] constatent l'impossibilité de prévoir la rapidité de cette dégradation et qu'elle s'accompagne de crises épisodiques. Le modèle de la néphrectomie partielle pour l'insuffisance rénale chronique a fréquemment été utilisé pour examiner l'hypothèse que le dysfonctionnement rénal est un processus irrémédiablement progressif.

Selon BROWN *et al.* [39], aucune de ces études n'a permis de mettre clairement en évidence un déclin progressif de la fonction rénale. Toutefois, BOURGOIGNIE *et al.* [23] constatent une détérioration du taux de filtration glomérulaire chez deux chiens sur dix lors d'une expérience de néphrectomie aux sept huitièmes sur une période de 39 mois. Cette diminution est associée à une protéinurie et des lésions glomérulaires progressives.

2) L'hypothèse de l'autoperpétuation et la théorie de l'hyperfiltration.

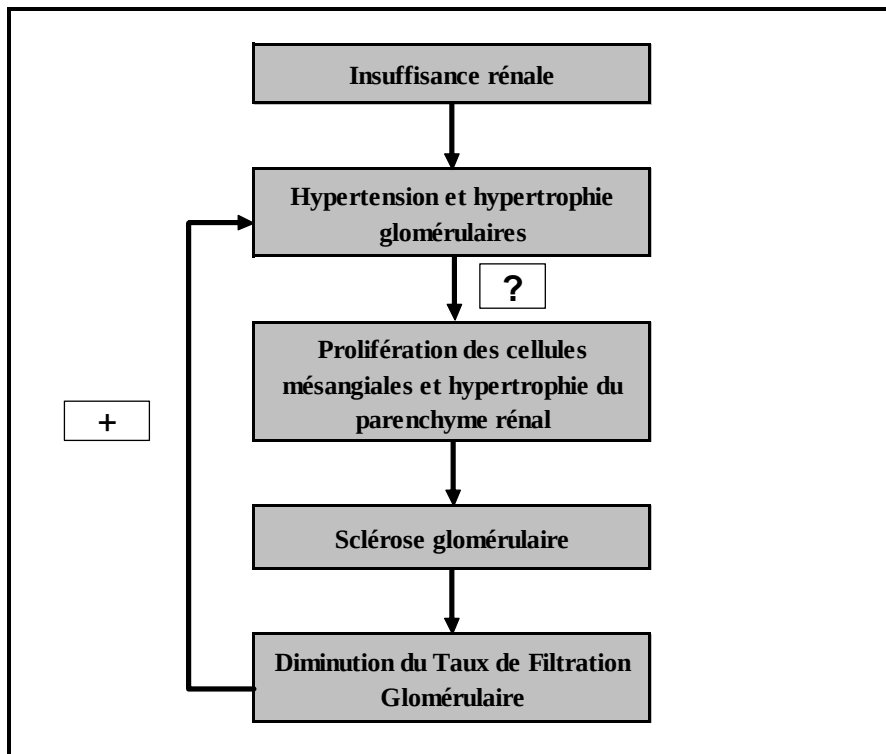


FIGURE 9 : Théorie de l'hyperfiltration appliquée à l'insuffisance rénale chronique progressive d'après BROWN [33].

BRENNER *et al.* [29] postulent qu'il existe une tendance inhérente à une perte progressive de la fonction rénale chez tous les mammifères. En effet, même dans les cas où la maladie à l'origine de la défaillance rénale a disparu, il existe un seuil à partir duquel l'insuffisance rénale continue sa progression inexorablement. C'est l'hypothèse de l'autoperpétuation. Pour l'expliquer, BRENNER *et al.* [29] évoquent la théorie de l'hyperfiltration. En effet, d'après HOSTETTER *et al.* [104], la perte des néphrons entraîne une augmentation du taux de filtration néphronique individuelle associée à des altérations de

la morphologie du glomérule chez le rat. Ils concluent que cette augmentation « adaptative » pourrait constituer une réponse potentiellement néfaste faisant suite à une réduction de la masse rénale fonctionnelle et entraîner une destruction progressive des glomérules restants. BRENNER *et al.* [29] rappellent que l'hyperfiltration est liée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire appelée hypertension glomérulaire et à une augmentation du débit sanguin glomérulaire. BROWN [33] reprend cette théorie pour expliquer l'évolution de l'IRC chez le chien (figure 9).

3) L'hyperfiltration glomérulaire chez le chien.

a) L'hypertension glomérulaire.

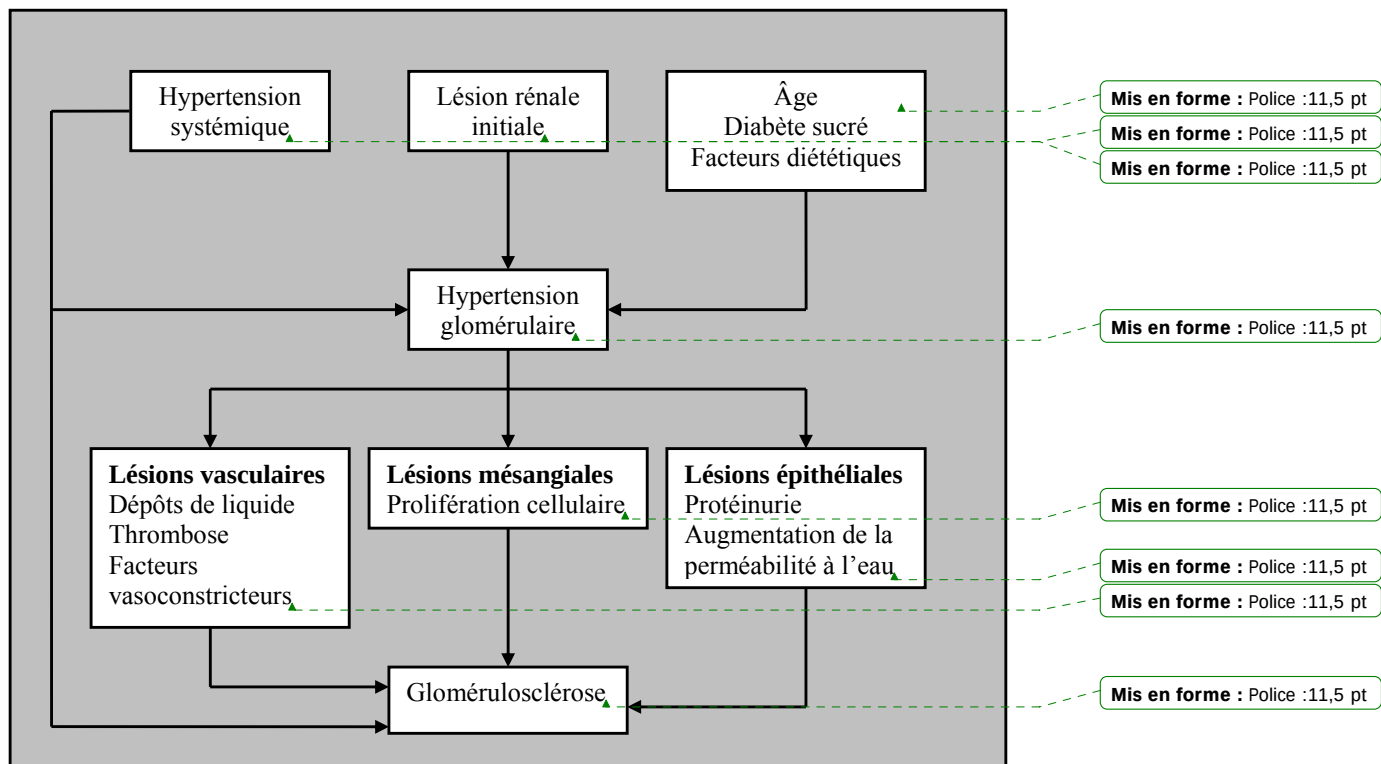


FIGURE 10 : Conséquences de l'hypertension glomérulaire d'après COTARD [53].

La pression glomérulaire ne peut être directement mesurée chez le chien en raison de l'inaccessibilité des glomérules corticaux superficiels. Sa valeur est donc estimée par la somme de la pression dans le tube contourné proximal lors du blocage du flux urinaire et de la pression oncotique (DEETJEN *et al.* [61], NAVAR L. G. *et al.* [138]). La présence d'une hypertension glomérulaire chez le chien a été démontrée dans le modèle expérimental de la

néphrectomie par BROWN *et al.* [43] ($75,1 \pm 1,6$ mm Hg chez les chiens néphrectomisés contre $63,2 \pm 1,9$ mm Hg chez les chiens du lot témoin). Toutefois, BROWN *et al.* [42] constatent que, à la différence des études chez le rat, l'hypertension glomérulaire n'entraîne qu'une faible augmentation de la pression de filtration effective en raison d'une augmentation simultanée de la pression dans le tube urinaire. Lors d'hypertension glomérulaire, le flux sanguin glomérulaire est augmenté et les résistances vasculaires des artérioles afférente et efférente sont diminuées (BROWN *et al.* [42]). Les hautes pressions et les importants flux sanguins glomérulaires seraient susceptibles d'entraîner des dommages sur l'endothélium vasculaire (BRENNER *et al.* [29]). Selon BROWN *et al.* [44], la diminution des résistances vasculaires et une aptitude diminuée du rein à s'autoréguler pourraient contribuer à la détérioration de la fonction rénale en autorisant une plus grande transmission des pressions systémiques élevées au glomérule. Or, selon COWGILL et KALLET [54], les différentes études chez le chien rapportent que 50 à 93 % des chiens souffrant d'IRC développent une hypertension. La figure 10 évoque les conséquences possibles d'une hypertension glomérulaire selon COTARD [53].

b) L'hypertrophie glomérulaire.

BROWN *et al.* [43] ont montré que la néphrectomie chez le chien entraîne une hypertrophie du glomérule. Dans leur expérience, le volume du glomérule augmente de 75 % lors de néphrectomie. Cette hypertrophie serait un processus désordonné menant de façon ultime à des lésions rénales et à une diminution du taux de filtration glomérulaire (FRIES *et al.* [83]). Chez le chien, BROWN *et al.* [42] ont montré que l'hypertrophie du glomérule est liée à une augmentation du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire K_f de $3,7 \pm 0,33$ nl·min⁻¹·mmHg⁻¹ à $6,24 \pm 0,39$ nl·min⁻¹·mmHg⁻¹. Ce coefficient étant déterminé par la conductivité hydraulique de la membrane basale glomérulaire et l'aire totale de surface des capillaires glomérulaires, il semble que l'augmentation du K_f soit une conséquence de l'hypertrophie glomérulaire (BROWN *et al.* [42]).

c) L'hyperfiltration glomérulaire.

L'hyperfiltration glomérulaire est la conséquence des deux phénomènes précédents, l'hypertension et l'hypertrophie glomérulaires. BROWN *et al.* [42] ont mis en évidence que, lors de néphrectomie aux trois quarts et aux sept huitièmes chez le chien, le SNGFR était augmenté de 87 % et 129 % respectivement. Cette augmentation est à mettre en relation avec l'augmentation de la pression glomérulaire et, par conséquent, l'augmentation (même modérée) de la pression de filtration ainsi qu'avec l'hypertrophie glomérulaire par le biais de

l'augmentation du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire K_f . BROWN *et al.* [39] expliquent la difficulté à démontrer la détérioration progressive de la fonction rénale chez le chien en postulant que, chez ce dernier, les processus adaptatifs optimisant la fonction rénale sont bien plus importants que chez le rat. Il s'établit donc la plupart du temps un équilibre approximatif entre l'hyperfiltration glomérulaire et la progression des lésions détériorant la fonction rénale. En effet, selon WHITE J.V. *et al.* [188], les facteurs accroissant le taux de filtration glomérulaire sont graduels et prolongés car l'augmentation du GFR en réponse à la réduction de la masse rénale apparaît inachevée même au bout de six mois d'études.

C. Traitement de l'insuffisance rénale chronique

1) Traitement nutritionnel

a) Maintien de l'apport énergétique

Le besoin énergétique d'entretien (BEE) du chien est estimé en moyenne par : $BEE \text{ (kcal EM/j)} = 156 \times P^{0,67}$ (avec P le poids corporel en kg et EM l'énergie métabolisable). Ce BEE est adapté à chaque cas particulier en calculant le besoin énergétique quotidien d'un chien déterminé (BE) par : $BE \text{ (kcal EM/j)} = k_1 k_2 k_3 k_4 BEE$ où k_1 , k_2 , k_3 et k_4 sont des coefficients liés respectivement à la race, au comportement, au statut physiologique et au statut sanitaire (BLANCHARD [18]). Même s'il semble que le chien atteint d'IRC ait un métabolisme ralenti par rapport au chien à l'entretien (BLANCHARD et PARAGON [20]), il est important de maintenir un apport énergétique adéquat. En effet, la malnutrition est un trouble fréquent chez les chiens atteints d'IRC et le catabolisme des réserves protéiques en vue de fournir de l'énergie produit des toxines urémiques (BROWN [33]). BLANCHARD et PARAGON [20] recommandent une densité énergétique élevée de la ration pour éviter des repas trop volumineux et un fractionnement des repas pour favoriser la prise alimentaire.

b) Apport protéique modéré

La restriction des protéines alimentaires trouve, à l'origine, deux raisons théoriques : réduire l'ampleur de l'urémie et ralentir l'évolution de l'affection rénale. Toutefois, aucune étude n'a permis de mettre en évidence un effet protecteur de la seule restriction protéique sur la fonction rénale. La majorité des auteurs (BROWN *et al.* [39], KRONFELD [112]) estime donc que réduire l'apport de protéines à la seule fin de ralentir l'évolution de l'IRC n'est pas justifié.

L'acide guanidinosuccinique et d'autres sous-produits du métabolisme des protéides

sont toxiques. C'est pourquoi le rationnement des chiens souffrant d'IRC a pour objectif de minimiser la formation de ces derniers en apportant les acides aminés indispensables et les acides aminés non indispensables dans des proportions proches des besoins de l'animal. Ainsi, BLANCHARD et PARAGON [20] proposent un apport de protéines végétales sous forme par exemple de lentilles vertes cuites pour enrichir la ration en arginine. BROWN [33] recommande l'apport de protéines végétales dans le but de réduire l'apport d'acides aminés soufrés et de limiter l'acidose métabolique à l'origine d'un stress métabolique. Les auteurs s'accordent sur la nécessité d'un apport de protéines de très bonnes qualités et donc de hautes valeurs biologiques. Par ailleurs, une restriction trop sévère entraîne une malnutrition et accroît la mortalité (BROWN *et al.* [40], KRONFELD [112]).

Pour KRONFELD [112], il convient donc d'éviter des restrictions importantes avec des quantités protéiques inférieures à 9 % de l'énergie métabolisable et de préférer une ration où les protéines fournissent de 21 à 30 % de l'EM avec la possibilité de réduire cet apport à 12-16 % de l'EM. BROWN *et al.* [40] propose un régime à teneur protéique modérée de 15 à 25 % de la matière sèche (MS) tant que l'urémie et la créatinémie restent inférieures à, respectivement, 0,8 g/l et 40 mg/l. BLANCHARD et PARAGON [20] préfèrent prendre en référence un ratio protido-calorique (RPC) compris entre 55 et 65 g protéines/McalEM lors d'IRC modérée avec une urémie inférieure à 1,3 g/l et une créatinémie inférieure à 25 mg/l.

Dans le cas d'une IRC plus grave avec l'augmentation de l'urémie et de la créatinémie au-delà de 0,8 g/l et 40 mg/l, BROWN *et al.* [40] recommande une réduction progressive de l'apport protéique entre 15 et 18 % de la MS avec la possibilité de réduire entre 9 et 15 % de la MS si la fonction rénale continue à décliner. Si la créatinémie persiste à des valeurs supérieures à 40 mg/l, il recommande de maintenir la quantité de protéines à moins de 18 % de la MS. Pour BLANCHARD et PARAGON [20], si l'urémie ou la créatinémie dépassent respectivement 1,3 g/l ou 25 mg/l, le RPC sera ramené entre 45 et 55 g protéines/McalEM.

c) Restriction du phosphore et équilibre phosphocalcique

La toxicité du phosphore lors d'IRC reste un mécanisme obscur. BROWN [33] rappelle trois explications possibles à cette toxicité : la précipitation de sels phosphocalciques dans le parenchyme rénal en raison de l'hyperphosphatémie et désignée sous le terme de néphrocalcinose, l'existence d'un stress métabolique des cellules tubulaires rénales provoqué par l'augmentation de l'excrétion rénale du phosphore et l'hyperparathyroïdisme provoqué par l'hyperphosphatémie.

L'expérience de FINCO *et al.* [79] montre que, sur le modèle des chiens partiellement néphrectomisés, la réduction de l'apport en phosphore améliore le taux de survie à 24 mois et retarde le déclin du taux de filtration glomérulaire. Toutefois, l'étude ne met pas en évidence de différences significatives sur la morphologie rénale et sur le degré de la néphrocalcinose. Les auteurs concluent que leur expérience s'accorde avec la théorie selon laquelle les effets bénéfiques de la restriction du phosphore résultent d'actions n'impliquant pas directement le rein mais plus probablement en relation avec l'hyperparathyroïdie et la sécrétion accrue d'hormones parathyroïdiennes (PTH).

Tous les nutritionnistes vétérinaires s'accordent donc pour recommander une restriction de l'apport de phosphore chez le chien souffrant d'IRC. BROWN *et al.* [40] et KRONFELD [112] proposent une ration contenant au maximum 0,5 % de phosphore/MS avec un rapport phosphocalcique (calcium/phosphore) compris entre 1 et 2. Dans une autre parution, BROWN [33] propose de débiter un rationnement à des valeurs de phosphore légèrement inférieures aux recommandations du NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135] sur les besoins nutritionnels du chien en apportant de 45 à 90 mg/kg de poids corporel/j et d'apporter un minimum de 100 mg/kg de calcium. BLANCHARD et PARAGON [20] font des propositions similaires avec un apport d'environ 0,3% de phosphore/MS en privilégiant toutefois un rapport phosphocalcique plus proche de 2.

d) Eviter l'aggravation de l'hypertension

Dans la mesure où l'excès de sodium est susceptible d'entraîner de l'hypertension, il convient de veiller à en maîtriser les apports (BLANCHARD et PARAGON [20]). BROWN [33] propose de compléter la ration de 15 à 50 mg/kg de poids corporel et insiste sur l'importance de la transition sur 7 à 15 jours pour prévenir tout risque de déshydratation et d'hypotension. BLANCHARD et PARAGON [20] recommandent un apport entre 0,25 et 0,35 % de sodium/MS.

2) Traitement médical

a) Traitement symptomatique

Le traitement des symptômes permet l'amélioration de la qualité de vie du sujet. L'anorexie observée au cours de l'IRC reconnaît de nombreuses origines relevant de déséquilibres métaboliques ou d'anomalies gastro-intestinales. Des stimulants de l'appétit pourront alors être prescrits. On peut utiliser les benzodiazépines comme le diazépam à la dose de 0,4 à 0,6 mg/kg/j en deux prises quotidiennes ou des sérotoninergiques comme la

cypheptadine à la dose de 8 mg/kg/j en deux prises. Les vomissements lors d'IRC reconnaissent à la fois une origine centrale liée à la stimulation par les toxines urémiques et une périphérique résultant de l'hyperacidité gastrique provoquée par la baisse de la clairance rénale de la gastrine. On fera donc appel à des anti-vomitifs centraux comme le métoclopramide (0,5 à 1 mg/kg/j en deux à trois prises) et à des anti-vomitifs périphériques inhibiteurs de la sécrétion acide comme la cimetidine (5 à 10 mg/kg/j en deux prises puis demi-doses après deux semaines). Pour traiter l'anémie résultant d'un manque de sécrétion d'érythropoïétine, on fait appel aux stéroïdes androgènes qui stimulent la formation des précurseurs des hématies et la synthèse d'érythropoïétine comme le phénylpropionate de nandrolone à la dose de 1 mg/kg une fois par semaine (COTARD [52], COTARD [53]).

b) Traitement de l'hypertension glomérulaire

L'IRC s'accompagne d'une augmentation de la pression glomérulaire et, fréquemment, d'une hypertension systémique. Des modèles expérimentaux d'IRC ont fait l'objet de traitements par des vasodilatateurs montrant une diminution du rapport protéinurie/créatininurie et une réduction de l'hypertrophie glomérulaire par rapport aux placebos (BROWN *et al.* [45], GRAUER *et al.* [88] et GRODECKI *et al.* [90]). Ainsi, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont des effets hémodynamiques et tissulaires bénéfiques dans le glomérule sans provoquer de diminution de la filtration glomérulaire. On pourra donc utiliser le benazépril par exemple à la dose de 0,5 mg/kg/j en une prise lors d'IRC. Il convient toutefois de surveiller la créatininémie, l'urémie, le rapport protéinurie/créatininurie et la kaliémie dans les semaines suivant la mise en place du traitement (COTARD [53]).

c) Traitement de l'hyperparathyroïdisme

Le traitement de l'hyperparathyroïdisme rejoint le principe de restriction des phosphates. Si l'exécution de cette dernière mesure s'avère difficile à appliquer, il est possible de diminuer l'apport par l'usage de chélateurs d'ions phosphates et, plus précisément, par l'utilisation d'hydroxyde d'aluminium à la dose de 30 à 90 mg/kg/j par voie orale en deux prises quotidiennes (BROWN [33], COTARD [53]). Une autre possibilité est l'utilisation du métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol, à la dose de 2,5 ng/kg/j *per os* entre les repas. Pour NAGODE *et al.* [133], le calcitriol intervient dans l'hyperparathyroïdisme d'origine rénale par les blocages de la sécrétion et de la synthèse de PTH et par la prévention et la régression de l'hyperplasie des parathyroïdes.

DEUXIEME PARTIE :
LES ACIDES GRAS POLY-INSATURES ET LEURS
DEVENIRS

I. Les acides gras poly-insaturés.

A. Nomenclature des acides gras poly-insaturés

1) Nomenclature officielle

Les acides gras sont constitués par une chaîne carbonée hydrophobe et une fonction carboxyl (-COOH) hydrophile en bout de chaîne. Leurs caractéristiques physico-chimiques dépendent de la longueur de leur chaîne et de leur degré d'insaturation. La règle générale est de dénommer un acide gras par le nom de l'hydrocarbure dont il dérive (MACDONALD *et al.* [119]). Ainsi, un acide gras saturé à dix-huit atomes de carbone a comme hydrocarbure apparenté l'octodécane et sera désigné par l'acide octodécanoïque. Cette dénomination systématique coexiste avec les noms communs des acides gras consacrés par l'usage (tableau I). La numérotation officielle numérote la chaîne carbonée à partir de l'atome de carbone du groupement carboxyle. Ainsi, la position de la double liaison est définie par le numéro du premier atome de carbone qui en est porteur. Chez le chien, les acides gras insaturés possèdent, à l'état naturel, une isomérisation *cis* (CRAWFORD [55], MACDONALD *et al.* [119] et REINHART [158]). L'isomérisation *trans* ne se rencontre que chez les bactéries (SIAM [173]). Enfin, les acides gras polyinsaturés sont caractérisés par la présence d'au moins deux doubles liaisons dans la chaîne carbonée.

Exemple : $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$

Acide octadécadiène 9-12 oïque ou acide *cis* Δ^9 , *cis* Δ^{12} octadécadiénoïque

En abrégé, on le note C18:9,12, C 18 $_{\Delta^9,12}$ ou 9,12-18:2.

2) Nomenclature oméga

La nomenclature oméga numérote la chaîne à partir du groupement méthyl (CH_3 -) terminal et non plus à partir du groupement carboxyle. L'intérêt de cette numérotation réside dans la distinction de quatre familles d'acides gras dont seule la dernière (série 9) peut-être synthétisée par les mammifères sans l'apport d'un des acides gras de la famille considérée (tableau 1) :

- la famille linolénique en ω^3
- la famille linoléique en ω^6
- la famille palmitoléique en ω^7
- la famille oléique en ω^9 .

Nombre de carbones	Doubles liaisons : nombre, position	Nom commun	Nom systématique	Origine
16	4, n-3	Thérapique	Hexadécatétraénoïque	-foie de morue
18	2, n-6	Linoléique	Octadécadiénoïque	-huile de maïs, de pépin de raisin -huile de tournesol (70% des AG totaux) -huile de carthame (80% des AG totaux) -graisses de volaille, de porc (15 à 25%)
	3, n-3	Alpha-linolénique	Octadécatriénoïque	-huile de lin (55 à 60% des AG totaux) -huile de colza, de soja
	3, n-6	Gamma-linolénique		-beurre, huiles végétales
	3, n-9	Octadécatriénoïque		
	4, n-3	Stéaridonique	Octadécatétraénoïque	
20	2, n-6	Homo-linoléique	Eicosadiénoïque	-beurre, huiles végétales
	3, n-6	Di-homo-gamma-linolénique	Eicosatriénoïque	-beurre, huiles végétales
	4, n-3		Eicosatétraénoïque	
	4, n-6	Arachidonique	Eicosatétraénoïque	-beurre -en faible proportion dans les graisses animales -foie de morue
	5, n-3	Eicosapentaénoïque	Eicosapentaénoïque	
22	4, n-6		Docosatétraénoïque	
	5, n-3	Clupanodonique	Docosapentaénoïque	-foie de morue
	5, n-6		Docosapentaénoïque	
	6, n-3	Docosahexaénoïque	Docosahexaénoïque	
24	6, n-3	Nisinique		

TABEAU I : Noms et origines des différents acides gras poly-insaturés d'après CRAWFORD [55], LOGAS *et al.* [118] et SIAM [173].

Si la nomenclature officielle apporte une information précise et complète, elle peut se révéler un peu lourde à l'usage et quelque peu complexe à la lecture. C'est pourquoi, lorsque le détail dans un sujet est inutile et que l'on souhaite essentiellement évoquer les filiations dans les différentes familles d'acides gras poly-insaturés ou AGPI, certains auteurs préfèrent utiliser la nomenclature ω . La désignation ω tend à être remplacé dans l'usage par la dénomination n-. Ainsi, la série ω -6 correspond à la série n-6.

Par exemple, l'acide linoléique (ou octadécadiénoïque) est noté en abrégé dans la nomenclature oméga par C18:2 ω 6, C18:2 n-6, ou encore plus simplement 18:2 n-6, ce qui indique que l'acide linoléique ou LA est un acide à 18 atomes de carbones présentant 2 doubles liaisons entre ses atomes de carbone et que la première double liaison débute sur le sixième atome de carbone depuis le groupement méthyl terminal (LOGAS *et al.* [118]).

B. Les sources d'acides gras poly-insaturés

1) Pourcentage d'acides gras poly-insaturés

Il existe de nombreuses sources d'AGPI. En général, les huiles des plantes et celles d'origine marine (spécialement celles des poissons) sont plus riches en AGPI que celles des mammifères terrestres (MACDONALD *et al.* [119]). Les dépôts de graisses de ces derniers présentent une proportion d'acide gras insaturés plus faibles et une forte proportion d'acides gras saturés tels que l'acide palmitique et l'acide stéarique. Le tableau II donne les quantités et les proportions des AG saturés, mono-insaturés et poly-insaturés dans des sources variées comme la graisse animale, les huiles de poisson et les huiles d'origine végétale. Ces sources d'acides gras sont classées selon une proportion croissante d'AGPI. On notera la faiblesse en AGPI des huiles de palme et d'olive, une proportion moyenne de 22,1 à 25,7 % pour la graisse de poulet et les huiles de poissons ainsi qu'un très fort taux d'AGPI de 60,2 à 72,2 % dans les huiles végétales issues des germes de maïs, du soja, du tournesol, des pépins de raisins et de la noix.

2) Nature de l'apport d'acides gras poly-insaturés

Les huiles d'origine végétales sont généralement plus riches en AGPI à chaîne relativement courte de 18 carbones alors que les huiles de poisson ou les graisses de mammifères marins sont plus riches en AGPI à 20 et 22 carbones (FEINBERG *et al.* [74]). Ainsi, les huiles de carthame et de maïs sont riches en acide linoléique (18:2 n-6). L'huile de lin, en revanche, est riche en acide alpha-linolénique ou ALA (18:3 n-3) alors que l'huile de

soja contient à la fois de l'acide alpha-linolénique et des acides gras oméga 6 (REINHART [158]). Les huiles de poissons contiennent surtout de l'acide docosahexaénoïque ou DHA (22:6 n-3) et de l'acide eicosapentaénoïque ou EPA (20:5 n-3). Le tableau III reprend les huiles et graisses du tableau II en précisant cette fois les quantités et proportions d'acides gras des familles oméga-3 et oméga-6 ainsi que le rapport ω -6/ ω -3.

	AG saturés		AG monoinsaturés		AG polyinsaturés	
	en g/kg	en % d'AG totaux	en g/kg	en % d'AG totaux	en g/kg	en % d'AG totaux
Beurre	526,3	67,1%	235,3	30,0%	20,4	2,6%
Suif de bœuf		51,5%		45,3%		3,2%
Huile d'olive	145,5	15,2%	738,9	77,4%	71,4	7,5%
Huile de palme	478,5	50,1%	374,5	39,2%	102,2	10,7%
Graisse de poulet	300,5	31,5%	450,8	47,3%	210,8	22,1%
Huile de poisson	388,7	40,7%	319,9	33,5%	212	23,1%
Huile de foie de morue	162,4	17,0%	543,5	56,9%	245,5	25,8%
Huile de colza	75,9	8,0%	588,8	61,7%	297	31,1%
Huile de germes de maïs	125,1	13,1%	255	26,7%	574,9	60,2%
Huile de soja	140,9	14,8%	205	21,5%	604,5	63,3%
Huile de tournesol	119,2	12,5%	191,4	20,0%	640,7	67,1%
Huile de pépins de raisins	121,8	12,8%	156,2	16,4%	676,7	70,9%
Huile de noix	92,7	9,7%	170,5	17,9%	689,5	72,2%

TABLEAU II : Quantités et proportions des acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés dans différentes huiles et graisses d'après FEINBERG *et al.* [74].

3) Rapport ω -6/ ω -3

Le tableau III montre les disparités des différentes sources d'AGPI en relevant que, si la proportion d'AGPI est un facteur important de la qualité d'une huile, il est nécessaire de corrélérer cette dernière au rapport ω -6/ ω -3 qui modifie l'aspect de cet apport d'AGPI. Ainsi, l'huile la plus riche en AG de la famille oméga-6, l'huile de pépins de raisins, n'est pas la plus riche en AGPI qui est l'huile de noix. De même, l'huile la plus riche en oméga-3 est l'huile de foie de morue qui ne contient que 25,7 % d'AGPI et qui est parmi les huiles les plus pauvres en oméga-6. Il se détache du tableau III que les huiles de pépins de raisins, de tournesol et de germes de maïs sont essentiellement des sources d'oméga-6 sous la forme 18:2 n-6, que les huiles de noix et de soja apportent à la fois des AG des deux familles oméga et que les huiles de colza, de poisson et de foie de morue apportent de fortes quantités d'oméga-3 en regard de l'apport d'oméga-6.

	Oméga-6		Oméga-3		Rapport ω -6/ ω -3
	en g/kg	en % des AG totaux	en g/kg	en % des AG totaux	
Beurre	14,1	1,8%	6,3	0,8%	2,2
Suif de bœuf		2,5%		0,7%	3,6
Huile d'olive	64,9	6,8%	6,5	0,7%	10,0
Huile de palme	99,3	10,4%	2,9	0,3%	34,2
Graisse de poulet	190,6	20,0%	12,1	1,3%	15,8
Huile de poisson	20,1	2,2%	192	20,9%	0,1
Huile de foie de morue	17,3	1,8%	228,1	24,0%	0,1
Huile de colza	212	22,2%	85	8,9%	2,5
Huile de germes de maïs	567,3	59,4%	7,6	0,8%	74,6
Huile de soja	532	55,7%	72,6	7,6%	7,3
Huile de tournesol	639,9	67,0%	0,9	0,1%	711
Huile de pépins de raisins	674,3	70,6%	2,5	0,3%	270
Huile de noix	567,3	59,5%	122,3	12,8%	4,6

TABEAU III : Quantités et proportions d'acides gras de la famille des oméga 3 et des oméga 6 d'après FEINBERG *et al.* [74].

C. Synthèse des acides gras poly-insaturés chez le chien

1) La notion d'acide gras essentiel

L'élimination des AGPI de la ration s'accompagne d'un syndrome de déficience chez le rat et chez l'homme qu'il est possible d'inverser par l'ajout d'acide linoléique au régime alimentaire (BURR et BURR [47], CRAWFORD [55], HOLMAN [102], RIVERS et FRANKEL [160]). STOLL et SPECTOR [179] mettent également en évidence ce syndrome de déficience sur des cultures de cellules épithéliales rénales canines. De ces constatations est née la notion d'acide gras essentiel. En effet, les mammifères sont incapables de synthétiser l'acide linoléique et sont donc dépendants d'apports exogènes et des nutriments qui fournissent ces acides gras polyinsaturés. Cette incapacité repose sur l'absence d'enzyme apte à introduire une double liaison sur la chaîne carbonée d'un acide gras avant le neuvième atome de carbone dans la nomenclature oméga. Seuls les végétaux possèdent les enzymes nécessaires à la synthèse de l'acide linoléique et de l'acide α -linoléique (LOGAS *et al.* [118], SIAM [173]). De ces deux derniers acides, la majorité des mammifères pourront synthétiser des acides dérivés qu'on distingue en deux groupes selon l'acide gras dont ils sont issus : la série des ω -6 pour l'acide linoléique et la série des ω -3 pour l'acide α -linoléique. Aucune conversion d'un groupe à l'autre n'est possible chez les mammifères. Si le caractère essentiel des ω -3 a été longtemps discuté, il semble de plus en plus admis par la communauté scientifique (BUDOWSKI et CRAWFORD [46], CRAWFORD [55], LOGAS *et al.* [118] et SIAM [173]). Ils sont en effet des composants structuraux indispensables de certaines membranes spécialisées comme celles du tissu nerveux (GOODNIGHT *et al.* [86]).

2) Synthèse des AGPI à 20 atomes de carbone

Les acides gras les plus importants de la série n-6 sont l'acide linoléique, l'acide gamma-linolénique et l'acide arachidonique ou AA (figure 11). Dans la série n-3, ce sont l'acide alpha-linolénique, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque (figure 12). Le chien peut synthétiser l'ensemble des AGPI de la série n-6 à partir de l'acide linoléique et ceux de la série n-3 à partir de l'acide alpha-linolénique (figure 13). Il est généralement admis que la synthèse des AGPI nécessite l'intervention d'enzymes spécifiques communes aux deux familles d'AGPI, les Δ 6 et Δ 5 désaturases, ainsi nommées par le fait qu'elles permettent la formation d'une double liaison au niveau des, respectivement, sixième et cinquième atomes de carbone depuis le groupement carboxyl. Toutefois, leurs existences restent à prouver bien que des éléments expérimentaux rendent cette hypothèse probable

(SPRECHER [176]). Ainsi, l'incubation des microsomes avec différents AGPI entraînera la formation de produits distincts selon les proportions initiales d'AGPI. Par exemple, l'ajout de quantités croissantes d'acide alpha-linolénique à de l'acide linoléique se traduira par une formation moindre d'acide gamma-linolénique au profit de l'acide stéaridonique. Ceci suggère que les microsomes contiennent une enzyme pour les deux types d'acide gras, la $\Delta 6$ désaturase.

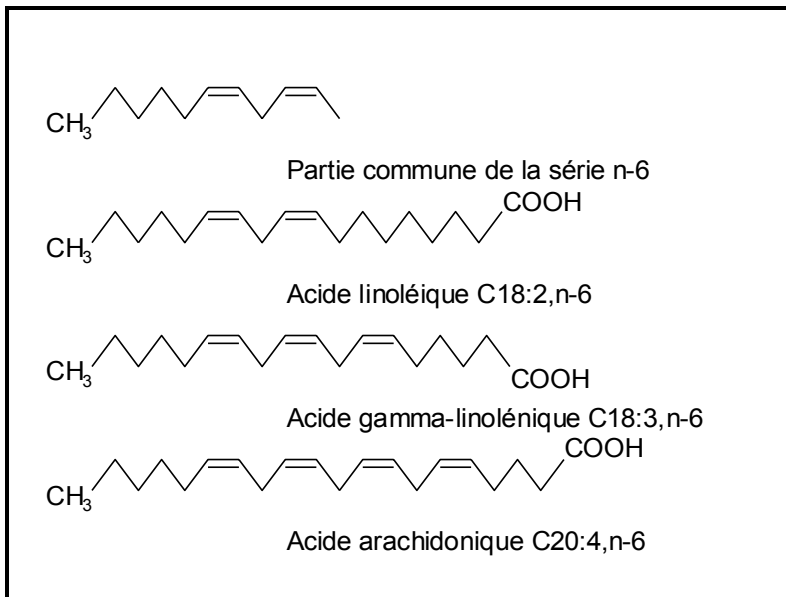


FIGURE 11 : Formules semi-développées d'acides gras de la série n-6.

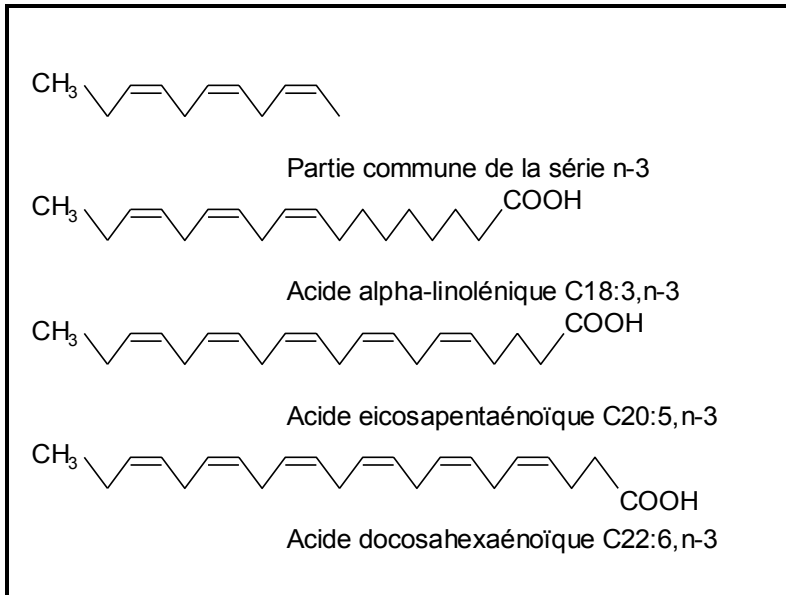


FIGURE 12 : Formules semi-développées d'acide gras de la série n-3.

L'intervention d'une élongase provoque l'allongement de la chaîne carbonée au niveau du groupement carboxyl par l'ajout de deux atomes de carbone provenant d'un acyl-coA. L'action de la $\Delta 5$ désaturase conduit à la formation de deux acides gras très importants par les produits qui en sont issus, l'acide arachidonique (20:4n-6) pour les ω -6 et l'acide eicosapentaénoïque (20:5n-3) pour les ω -3 (figures 11, 12 et 13 ; LOGAS *et al.* [118], RIVERS et FRANKEL [160], SPRECHER [176]). Ainsi, la position des doubles liaisons le long de la chaîne carbonée reste constante dans la nomenclature oméga (RIVERS et FRANKEL [160]).

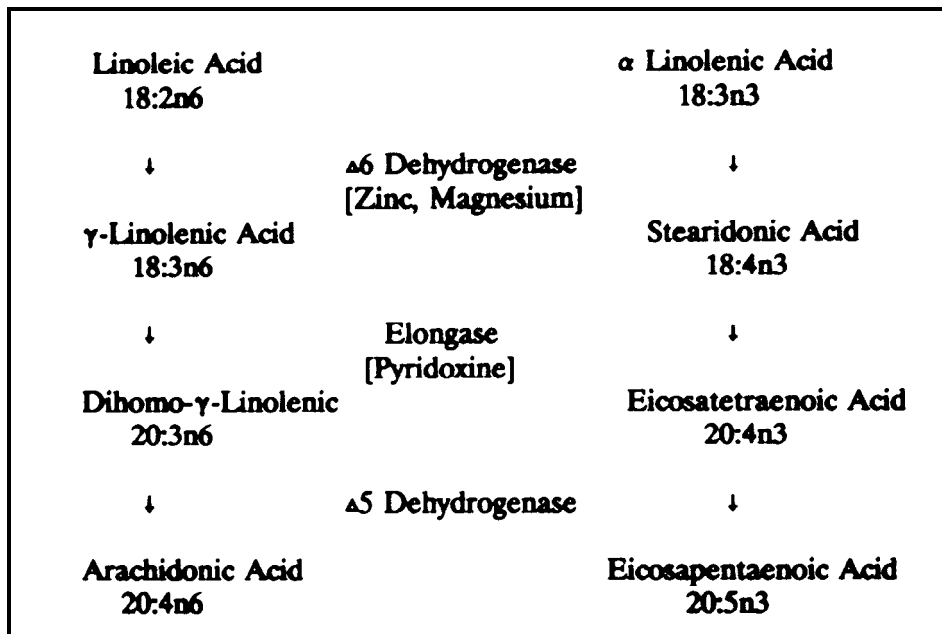


FIGURE 13 : Métabolisme normal des acides gras essentiels d'après LOGAS *et al.* [118].

3) Synthèse des AGPI à 22 atomes de carbone

On a longtemps considéré que la synthèse des AG à longue chaîne carbonée utilisait un procédé similaire à celui décrit précédemment. Ainsi, l'acide docosapentaénoïque (C22:5 n-6) et l'acide docosahexaénoïque (C22:6 n-3) seraient synthétisés à partir, respectivement, de l'acide docosatetraénoïque (C22:4 n-6) et de l'acide clupanodonique (C22:5 n-3) par l'intervention d'une enzyme microsomale dépendante d'un acyl-CoA, la $\Delta 4$ désaturase. Cette hypothèse a été remise en question par différents éléments expérimentaux évoqués par SPRECHER [176]. Ce dernier privilégie l'hypothèse d'une élongation préalable de la chaîne carbonée à 24 atomes de carbone suivie d'une désaturation et d'une dégradation partielle par un cycle de β -oxydation. Ce procédé ferait appel à l'intervention de plusieurs compartiments

cellulaires, les deux premières étapes se produisant dans le réticulum endoplasmique et le cycle de β -oxydation intervenant dans les peroxisomes (figure 14). La désaturation n'interviendrait donc plus sur le quatrième atome de carbone depuis le groupement carboxyl mais le sixième atome de carbone et la désaturase impliquée ne pourrait donc être une $\Delta 4$ désaturase mais plutôt une $\Delta 6$ désaturase.

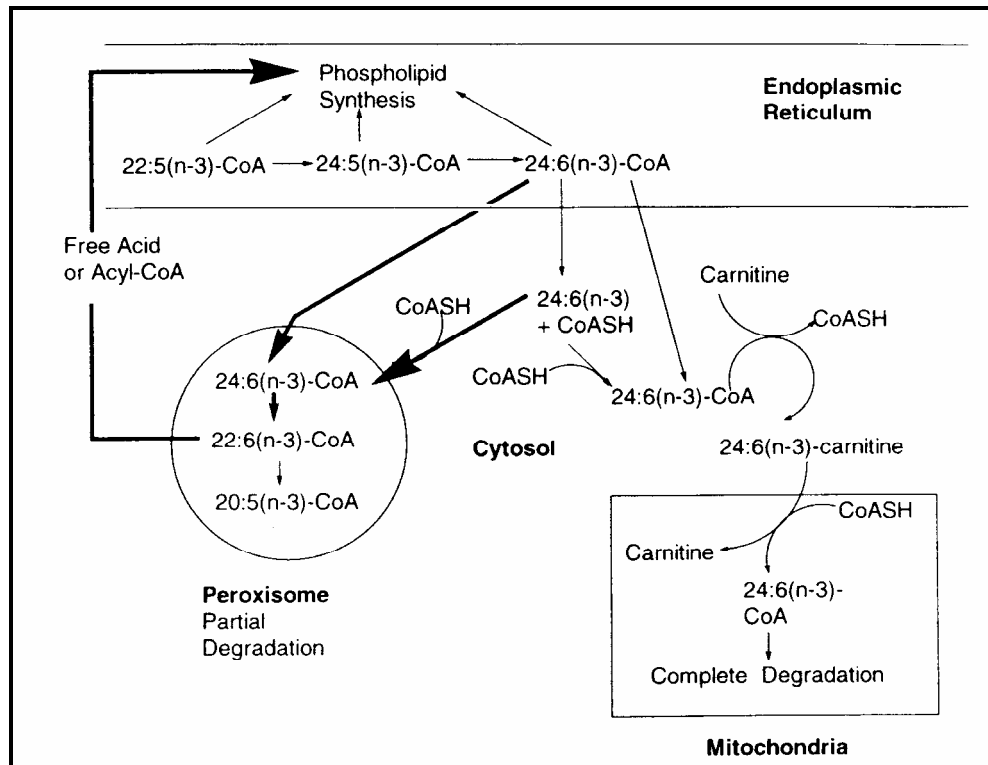


FIGURE 14 : Les mouvements des AGPI et leur métabolisme dans la cellule d'après SPRECHER [176].

4) Régulation de la synthèse des acides gras poly-insaturés

Il est généralement considéré que l'étape limitante de la synthèse des AGPI est la désaturation initiale des acides linoléique et α -linolénique par la $\Delta 6$ désaturase (CRAWFORD [55], RIVERS et FRANKEL [160]). Toutefois, il semble que ce ne soit pas tant la $\Delta 6$ désaturation qui soit insuffisante mais plutôt la compétition entre les différentes familles d'acides gras qui conduise préférentiellement à la formation d'une famille de dérivés en fonction des apports initiaux. Ainsi, BUDOWSKI et CRAWFORD [46] évoquent le rôle régulateur de l'acide α -linolénique sur la synthèse de l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique. La première possibilité de régulation est un phénomène d'inhibition compétitive

évoqué plus tôt entre l'acide linoléique et l'acide α -linolénique. Ensuite, la conversion de ce dernier conduit à la formation d'acide eicosapentaénoïque qui peut influencer directement par un effet inhibiteur sur la cyclo-oxygénase et donc une diminution de la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes essentiellement formés à partir de l'acide arachidonique (NEEDLEMAN *et al.* [140]).

SPRECHER [176] montre que les AG à 24 atomes de carbone (C24:5 n-6 et C24:6 n-3) font l'objet d'une oxydation pour redonner des composés à 22 atomes de carbone (C22:5 n-6 et C22:6 n-3). En outre, il montre également que les AG à 24 atomes de carbone représentent de pauvres substrats pour une oxydation complète dans les mitochondries et, donc, qu'ils sont préférentiellement traités au sein des peroxisomes. Dans ces derniers, ils ne subissent majoritairement qu'un seul cycle de β -oxydation en raison de leurs structures imposant de rompre une double liaison lors d'un second cycle et les acides docosahésaénoïque et docosapentaénoïque résultant de l'oxydation sont préférentiellement redirigés vers les microsomes pour y être estérifiés (SPRECHER [176], figure 14). La désaturation des AG à 24 atomes de carbone ferait intervenir une $\Delta 6$ désaturase. Il reste à déterminer si cet enzyme est la même qui assure la désaturation des acides linoléique et α -linolénique car, alors, on peut entrevoir toute l'importance d'une enzyme responsable de la synthèse de quatre AGPI majeurs entraînant des phénomènes de compétition entre les substrats (SPRECHER [176]).

D. Rôles structuraux des acides gras poly-insaturés

1) Les AGPI assurent la fluidité de la membrane cellulaire

Les AGE sont des constituants des membranes cellulaires et leur essentialité repose probablement en grande partie sur ce rôle structural. En effet, les troubles observés lors de déficience en AGE tels que les irrégularités des érythrocytes, l'augmentation de la perméabilité à l'eau de la peau et l'augmentation du catabolisme provoquée par des dommages sur les mitochondries peuvent raisonnablement s'expliquer par un dysfonctionnement des membranes cellulaires (RIVERS et FRANKEL [160]).

La membrane cellulaire est composée de deux couches de lipides bipolaires formées en milieux aqueux par les interactions hydrophobes. Les parties hydrophobes se rapprochent par un effet de répulsion mutuelle du solvant. En outre, les atomes d'hydrogène des différents AG subissent des forces attractives classées comme des liaisons faibles, les forces de Van Der Waals, favorisant l'agglomération des chaînes carbonées (SIAM [173]). Les lipides

membranaires sont constitués principalement par des phospholipides et du cholestérol. Le rapport cholestérol/phospholipides est un des déterminants de la fluidité de la membrane cellulaire (BUDOWSKI et CRAWFORD [46]). Les AGPI sont généralement incorporés dans les phosphoglycérides en position 2 alors que les AG saturés ou monoinsaturés seront plutôt incorporés en position 1 (BUDOWSKI et CRAWFORD [46]). La présence de doubles liaisons cis au sein de la chaîne carbonée des AGPI entraîne des courbures au sein de la molécule rompant l'empilement ordonnée des chaînes d'acides gras au sein de la membrane. L'encombrement stérique d'un AGPI est donc plus important que celui d'un acide gras saturé et les forces de Van Der Waals avec les AG environnants sont plus faibles. Les AGPI favorisent donc la migration des lipides au sein de la membrane cellulaire et, par voie de conséquence, accroissent la fluidité de celle-ci (SIAM [173]).

L'importance de l'incorporation des AGPI dans les phosphoglycérides est fonction des apports initiaux et de la conversion des AGPI initiaux (LA et ALA) vers les dérivés à longue chaîne, l'acide arachidonique et l'acide eicosapentaénoïque, rentrant dans la composition des phospholipides membranaires (LOGAS *et al.* [118]). Les études chez les animaux sauvages montrent qu'ils incorporent les AGPI des deux familles dans leurs membranes avec un rapport ω -6/ ω -3 de l'ordre de 1 à 5. Les AGPI sont particulièrement concentrés dans les membranes des cellules requérant des transports transmembranaires rapides. Les ω -3 sont plus particulièrement requis et ont montré leur caractère essentiel dans le fonctionnement des cellules nerveuses où l'on trouve de fortes concentrations d'acide docosahexaénoïque (C22:6 n-3) et où les AGPI représentent jusqu'à 60 % de la matière cellulaire (CRAWFORD [55], BUDOWSKI et CRAWFORD [46]).

2) La barrière épidermique

Le compartiment fonctionnel principal de l'épiderme chez les mammifères est le stratum corneum qui procure une couverture imperméable protégeant de la dessiccation. L'espace intercellulaire du stratum corneum contient de multiples lamelles composées, entre autres, de lipides et provenant de granules sécrétés par les cellules épidermiques granuleuses qui forment le stratum granulosum. Ces lamelles accolées les unes aux autres forment une couche plus claire sous le stratum corneum appelée également stratum lucidum (figure 16, WERTZ *et al.* [187]).

Les AGPI sont peu représentés parmi les lipides de l'espace intercellulaire. En effet, les composants lipidiques majeurs sont le cholestérol, les céramides et les AG libres. Ces

derniers ont des chaînes carbonées de 14 à 28 atomes de carbone et sont de façon prédominante des AG saturés. Les céramides sont un groupe hétérogène de lipides qui constitue la classe de lipides polaires la plus grande de cette barrière imperméable. Ils sont constitués de sphingosine (ou de phytosphingosine) et de chaînes carbonées reliées à la sphingosine par une fonction amide (figure 15). Les céramides s'imbriquent les uns aux autres par leurs chaînes aliphatiques pour former une structure en lamelles précédemment évoquée sur le modèle de la bicouche lipidique (figure 16). Ces lamelles présentent une fluidité moindre et une rigidité accrue en raison de la richesse des céramides en AG saturés. L'AGPI principalement représenté dans le stratum corneum est l'acide linoléique lié par une fonction ester au céramide 1 (WERTZ *et al.* [187]).

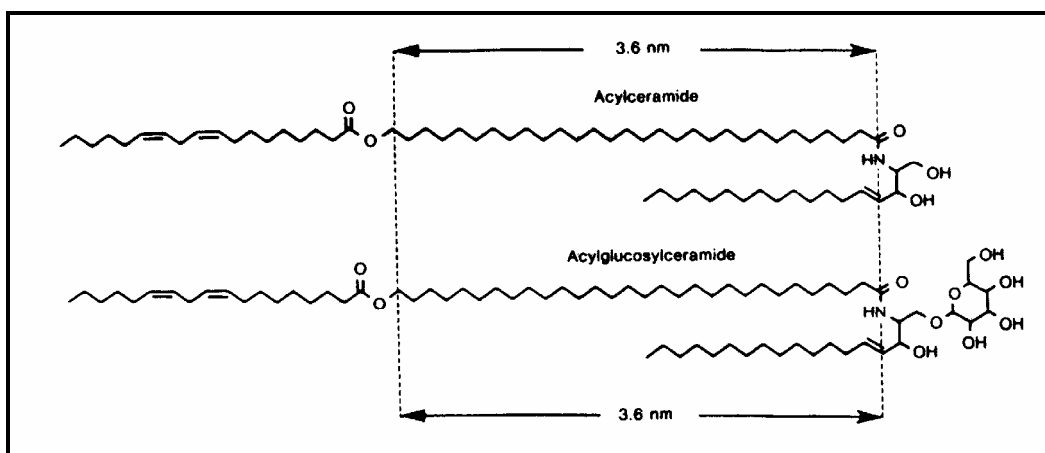
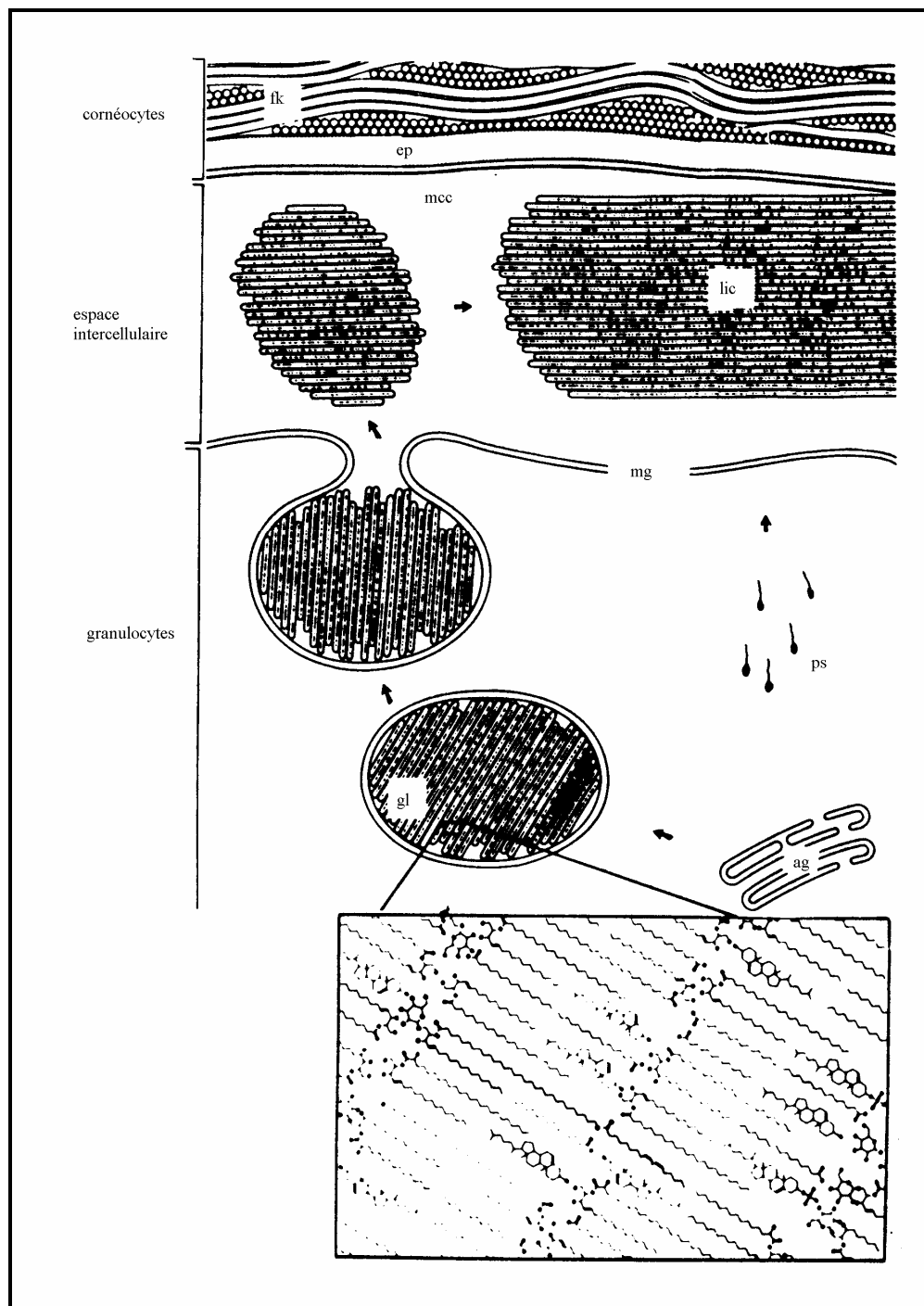


FIGURE 15 : Structures de l'acylcéramide 1 et de l'acylglucosylcéramide 1 de l'épiderme d'après WERTZ *et al.* [187].

La déficience en AGPI et, plus particulièrement, la déficience en acide linoléique s'accompagnent, comme précédemment évoqué, de l'apparition de squames cutanées, d'une augmentation de la consommation d'eau et d'une réduction de la diurèse en rapport avec une altération de la barrière imperméable de la peau (BURR et BURR [47], HOLMAN [102]). Ces symptômes peuvent être guéris par l'apport d'analogues structuraux présentant une isomérisation *cis* ou d'acide arachidonique. Il semble dans ce dernier cas que l'acide arachidonique permette la synthèse de LA par un phénomène de rétroconversion ou du moins la libération de LA par l'organisme. Il a également été montré que cette déficience n'était pas liée à une modification des eicosanoïdes produits à partir de l'acide linoléique. Le maintien d'une barrière épidermique imperméable est donc lié à la présence dans l'organisme d'acide linoléique (Anonyme [4], WERTZ *et al.* [187]).



Signification des abréviations : fk filaments de kératine, ep enveloppe protéique, mcc membrane cellulaire du cornéocyte, lic lamelle intercellulaire, mg membrane cellulaire du granulocyte, gl granule lamellaire, ps produits solubles, ag appareil de Golgi.

FIGURE 16 : Représentation schématique de la formation de la barrière imperméable de l'épiderme d'après WERTZ *et al.* [187].

Le céramide 1 porteur de l'acide linoléique existe sous deux formes au sein de l'épiderme selon qu'il est lié à un glucose par une liaison osidique ou pas. Il sera appelé un acylglucosylcéramide dans le premier cas et un acylcéramide dans le deuxième (figure 15). Ces O-acylsphingolipides sont retrouvés dans tous les épidermes kératinisés des vertébrés et sont liés à la présence de la couche granuleuse sécrétant les lamelles du stratum lucidum. Il est apparu que ces deux formes se succèdent dans l'épaisseur de l'épiderme. Les acylglucosylcéramides sont confinés dans l'épaisseur vivante de l'épiderme et plus particulièrement au niveau de la couche granuleuse la plus externe. Les acylcéramides sont essentiellement retrouvés dans le stratum corneum (WERTZ *et al.* [187]).

Il a été proposé que cet acylglucosylcéramide 1 fournisse la force directrice pour la formation des lamelles. En effet, sa géométrie particulière permet à la molécule de traverser complètement la bicouche lipidique avec la chaîne de l'acide linoléique s'insérant dans la lamelle suivante. Lors de carence de ce dernier, les lamelles dans les granules ne se forment pas et les espaces intercellulaires de la couche cornée ne présentent que d'occasionnels fragments de lamelles. A l'état physiologique, les granulocytes expulsent les disques lamellaires dans l'espace intercellulaire où ils s'assemblent pour former une lamelle intercellulaire. Cette barrière se lierait aux membranes des kératinocytes grâce à des composés solubles mais l'ensemble des liens reliant cette barrière imperméable aux cellules de la couche cornée reste encore indéterminé (figure 16). La déglycosylation des céramides accroît la stabilité de la structure des lamelles de l'espace intercellulaire. Les lipides de ces lamelles ne sont alors extractibles que par saponification (WERTZ *et al.* [187])

II. Devenirs des acides gras poly-insaturés : les eicosanoïdes

A. Les eicosanoïdes sont issus des acides gras polyinsaturés

1) Définitions des eicosanoïdes

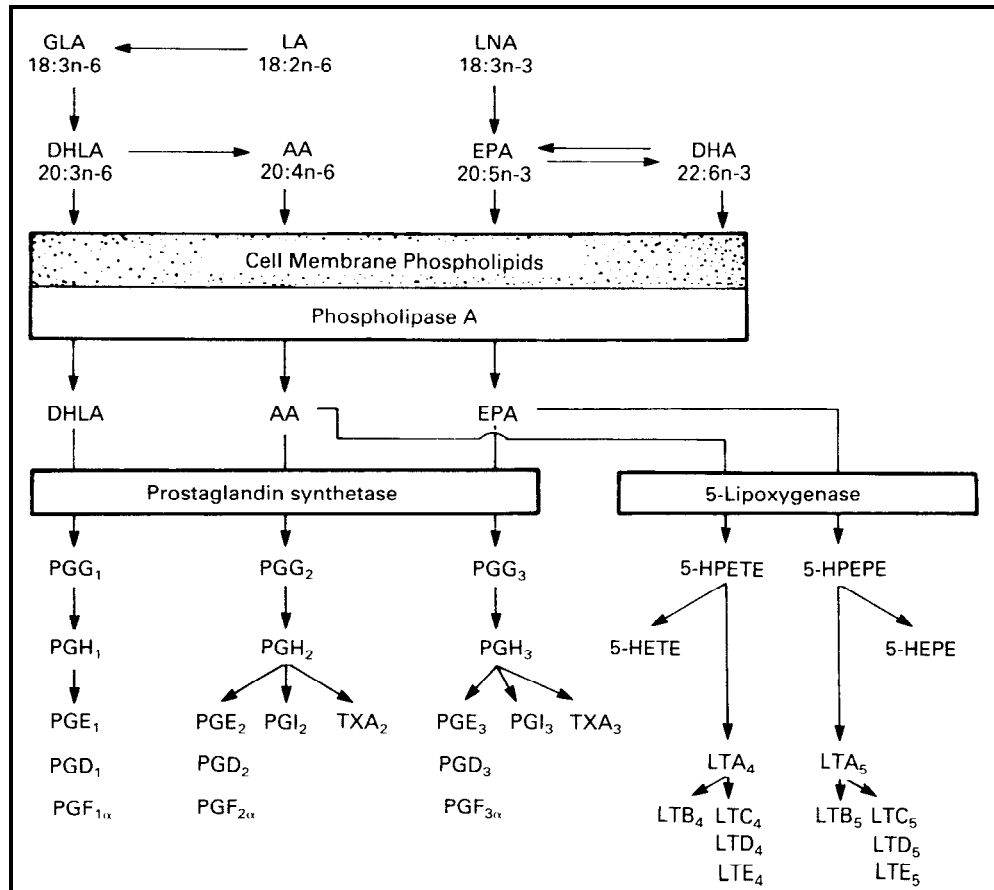


FIGURE 17 : Synthèse des eicosanoïdes à partir des AGPI de l'alimentation d'après BARCELLI [9].

En dehors de leurs rôles structuraux, les AGPI ont un autre rôle également extrêmement important, celui de précurseurs pour la formation de messagers locaux, les eicosanoïdes. Les eicosanoïdes sont un large groupe de composés dérivant des AGPI à 20 carbones par l'action de deux types d'enzymes, la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. Ils sont considérés comme des autocoïdes c'est-à-dire des hormones et des médiateurs exerçant des effets biologiques au niveau de leur site de production et rapidement métabolisés.

(SCHICK *et al.* [168]). Ils regroupent les prostaglandines (PG), les thromboxanes (TX) et les leucotriènes (LT). Ils sont issus de 3 AGPI qui sont l'acide dihomogamma-linolénique, l'acide arachidonique et l'acide eicosapentaénoïque. Le type d'eicosanoïdes produit est fonction du type d'AG à 20 atomes de carbone utilisé. Les acides gras de la série ω -6 permettront la formation de prostaglandines de la série 1 par le biais de l'acide dihomogamma-linolénique et celle de thromboxanes et de prostaglandines de la série 2 et de leucotriènes de la série 4 par l'intermédiaire de l'acide arachidonique. Par ailleurs, les acides gras de la série ω -3 donneront lieu à la formation de thromboxanes et de prostaglandines de la série 3 et de leucotriènes de la série 5 à partir de l'acide eicosapentaénoïque (figure 17, BEREZIAT [15], REINHART [158], SAMUELSSON B *et al.* [166]). Au final, le type d'eicosanoïdes formé dépendra de l'AGPI dont ils sont issus, de la cellule où ils sont synthétisés et de l'enzyme utilisée (LOGAS *et al.* [118]).

2) Libération de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque

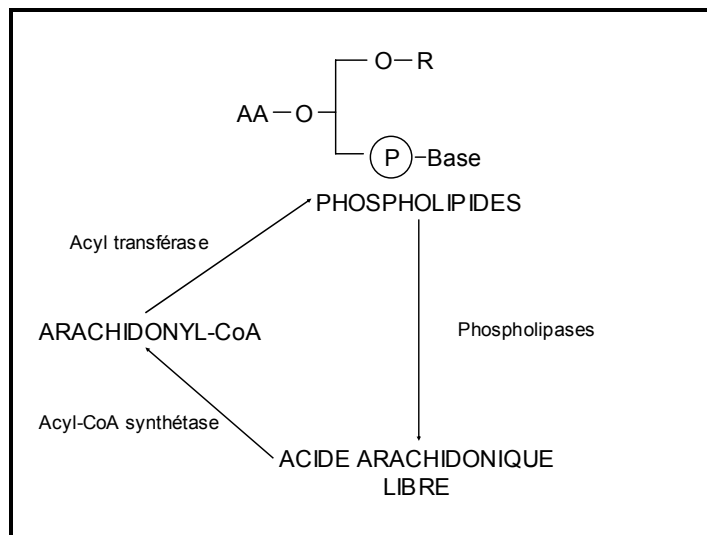


FIGURE 18 : Libération et intégration de l'acide arachidonique à la membrane cellulaire d'après UOTILA et VAPAATALO [182].

La disponibilité de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque constitue le facteur limitant et régulateur de la synthèse des eicosanoïdes (SALMON et HIGGS [164], UOTILA et VAPAATALO [182]). Une partie de l'acide arachidonique est liée aux phospholipides de la membrane cellulaire par esterification avec le deuxième carbone du glycérol. Il est libéré par l'action de la phospholipase A2. Dans les plaquettes, il est également

libéré suite à l'action de la phospholipase C. Il peut être réincorporé aux phospholipides membranaires par une activation préalable sous forme d'arachidonyl-CoA en présence d'ATP et d'une coenzyme A. Il peut être alors transféré aux lipides de la membrane. Ainsi, une large proportion de l'acide arachidonique relâché est réincorporée (DANIEL *et al.* [58], figure 18). Toutefois, dans les plaquettes, la majeure partie est métabolisée pour former des eicosanoïdes. L'activité des phospholipases est stimulée par de nombreux composés endogènes incluant la thrombine, l'histamine, la bradykinine, l'angiotensine II et l'épinéphrine aussi bien que par des stimuli mécaniques. Il est généralement admis que l'inhibition des phospholipases par les glucocorticoïdes est lié à la synthèse par ces derniers d'un peptide inhibant les phospholipases appelé lipocortine (UOTILA et VAPAATALO [182]). Une autre partie de l'acide arachidonique est stockée essentiellement sous forme de triglycérides dans les tissus et sous forme de lipoprotéines plasmatiques dans le sang (CRAWFORD [55], LOGAS *et al.* [118], SIAM [173]).

Les AGPI utilisés pour la synthèse des eicosanoïdes proviennent-ils de la membrane cellulaire ou sont-ils issus des réserves de graisses et des AG circulants ? La réponse reste indéterminée. Des études chez le rat par marquage radioactif de l'AA fourni dans la ration semblent montrer que les AGPI de la membrane cellulaire seraient à l'origine de la synthèse des eicosanoïdes. En revanche, chez le lapin soumis à un régime carencé en AGE, la composition membranaire reste stable alors que la synthèse des PGs décroît fortement. La formation de ces derniers ne semble donc pas liée aux AGPI structuraux. En conclusion, CRAWFORD [55] suggère deux sources de précurseurs des eicosanoïdes. La première source serait constituée par les AGPI stockés dans les tissus adipeux et les lipoprotéines plasmatiques et serait à l'origine d'une synthèse endogène régulière. La seconde serait formée par les AGPI issus des structures membranaires intervenant suite à une stimulation de la synthèse lors de stress cellulaire. Selon cette hypothèse, la synthèse des PGs seraient préférentiellement influencée à court terme par les apports d'AGE de l'alimentation. En effet, une modification des apports en AGPI se traduirait assez rapidement par une modification de la composition des lipoprotéines plasmatiques et des triglycérides du tissu adipeux. En revanche, la composition membranaire en AG serait plus stable et ne serait modifiée par un changement alimentaire qu'à l'issue d'une plus longue période. Une autre interprétation de ces expériences contradictoires explique la stabilité de la composition de la membrane cellulaire retrouvée chez le lapin par une augmentation du turn-over des AGPI. Dans cette interprétation, la synthèse des eicosanoïdes serait, pour l'essentiel, liée à la libération des AGPI de la membrane (CRAWFORD [55]).

B. Synthèse et nomenclature des eicosanoïdes

1) Description générale

L'acide arachidonique libre, tout comme l'acide eicosapentaénoïque et l'acide dihomogamma-linolénique, peut être métabolisé par deux grandes voies : la voie de la cyclo-oxygénase (figure 19) ou celle de la lipo-oxygénase (figure 20).

a) Voie de la cyclo-oxygénase

La cyclo-oxygénase est un complexe enzymatique produisant des endoperoxydes cycliques : les prostaglandines G et H. Ces deux prostaglandines ont un temps de demi-vie très court. Ainsi, celui de la PGH est d'environ 5 minutes (VANE et MONCADA [184]). A partir des prostaglandines H, les voies métaboliques divergent. Par l'action d'isomérases ou d'une réductase, les prostaglandines H peuvent donner lieu à la formation de trois autres prostaglandines D, E et F. La prostacycline synthétase génère des prostaglandines I également appelées prostacycline. Enfin, l'action de la thromboxane synthétase conduit à la formation des thromboxanes A. Comme l'activité de toutes ces enzymes varie d'un tissu à l'autre, les métabolites formés sont également variables selon les cellules considérées (UOTILA et VAPAATALO [182], SIAM [173]).

b) Voie de la lipo-oxygénase

En plus de la voie de la cyclo-oxygénase, les AGPI peuvent être oxydés par des lipo-oxygénases pour former les hydroperoxydes correspondants (figure 20). Les lipo-oxygénases et leurs produits furent découverts vers la fin des années 70 (BORGEAT *et al.* [21], SAMUELSSON B *et al.* [165]). Si cette voie fut en premier découverte dans les poumons et les leucocytes, il est maintenant reconnu que la plupart des cellules dispose des enzymes nécessaires à sa réalisation (FEUERSTEIN et HALLENBECK [77], TAYLOR et MORRIS [181]). La plus importante de ces lipo-oxygénases est la 5-lipo-oxygénase responsable de la formation des leucotriènes par la formation préalable des hydroperoxydes 5-HPETE et 5-HPEPE. Par cette voie, l'acide arachidonique permettra la formation des leucotriènes de la série 4 et l'acide eicosapentaénoïque les leucotriènes de la série 5.

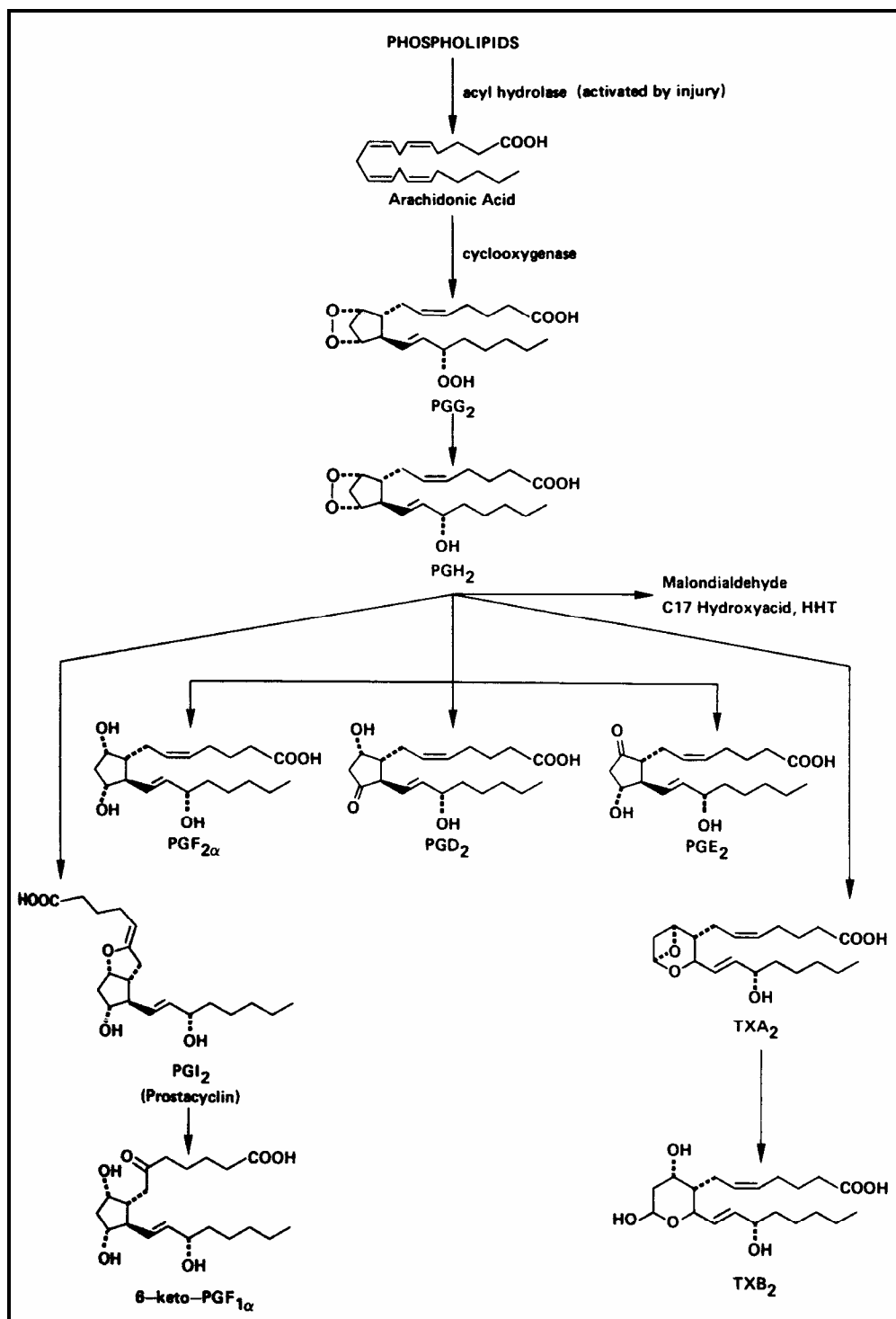


FIGURE 19 : Métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase d'après HIGGINS [99].

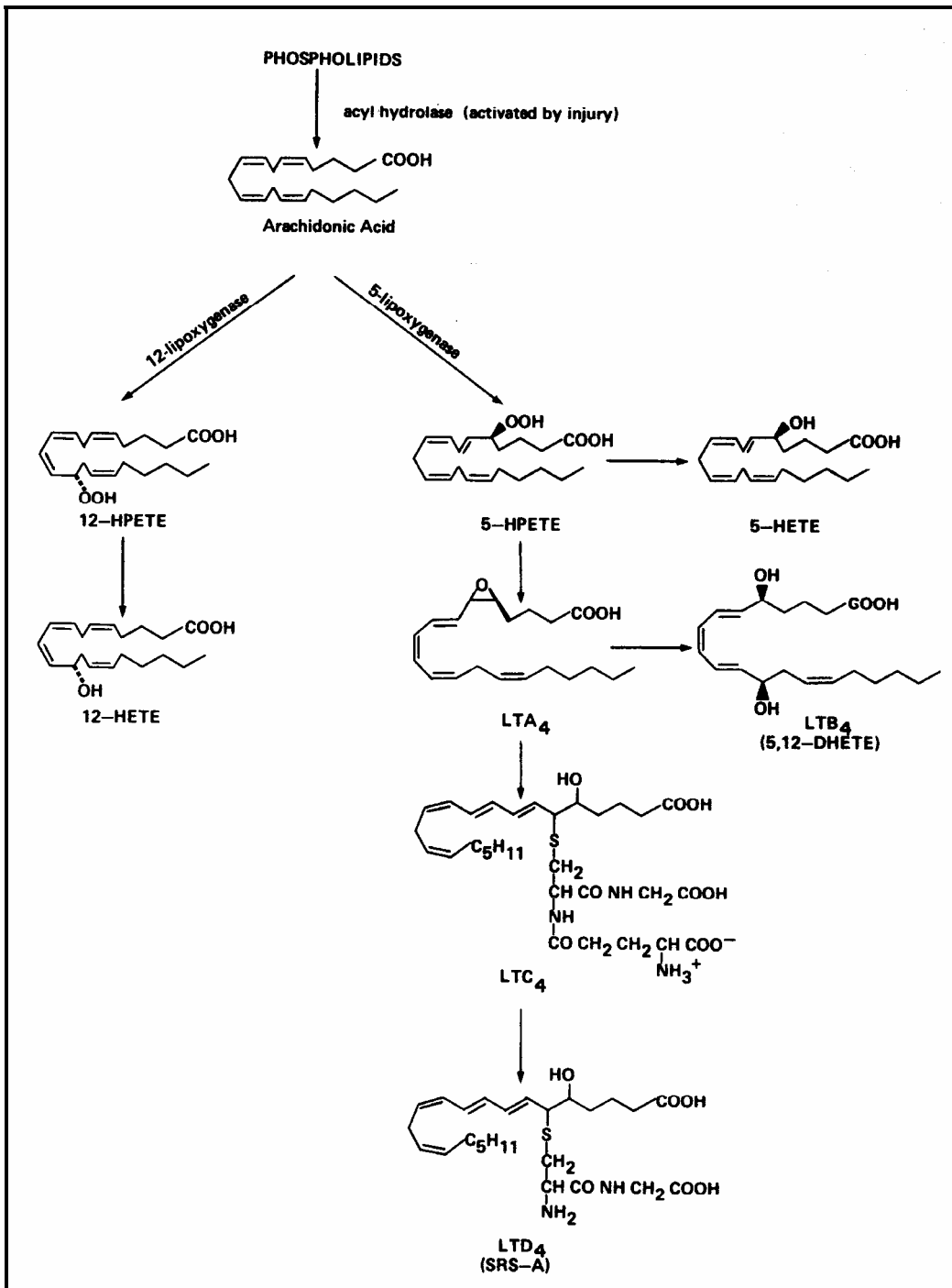


FIGURE 20 : Métabolisme de la lipo-oxygénase à partir de l'acide arachidonique d'après HIGGINS [100].

2) Nomenclature des eicosanoïdes

a) Nomenclature des prostaglandines

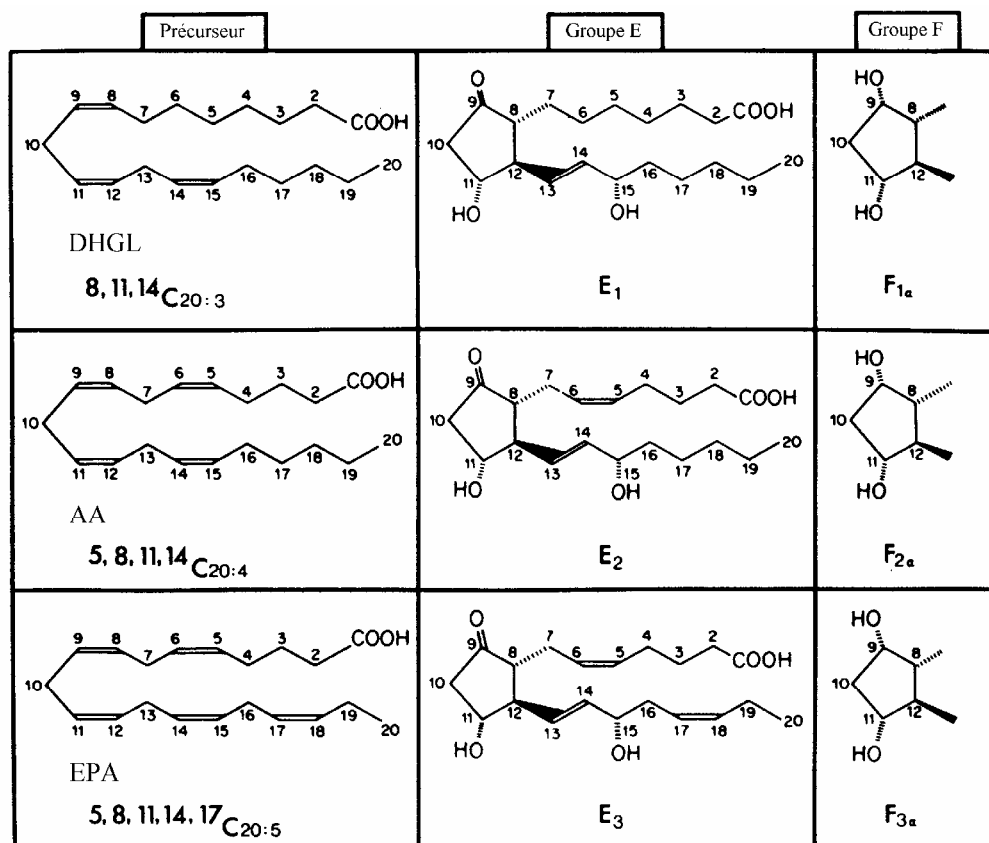


FIGURE 21 : Structure des prostaglandines E et F et de leurs acides gras précurseurs d'après VANE et MONCADA [184].

Les prostaglandines furent mises en évidence pour la première fois par Goldblatt et Von Euler vers 1930 dans le liquide séminal humain. Ces derniers, pensant avoir mis en évidence une sécrétion particulière de la glande prostatique, leur donnèrent ce nom de « prostaglandin ». Elles sont caractérisées par un cycle pentagonal entre les carbones 8 et 12 (figures 21 et 22, SAMUELSSON B *et al.* [166]). Elles sont toutes dérivées de l'acide prostanoïque : une molécule hypothétique n'existant pas à l'état naturel composée de 20 atomes de carbones (figure 22). Elles sont toutes hydroxylées au niveau du quinzième carbone et possèdent une double liaison de type *trans* entre C_{13} et C_{14} . On distingue trois séries en fonction du nombre de doubles liaisons et qui correspondent aux AGPI dont elles sont issues. Ainsi, la série 1 possède une seule double liaison précédemment citée. Elle est formée à partir

de l'acide dihomogamma-linolénique. La série 2 dispose en plus d'une double liaison entre C₅ et C₆. Elle constitue la série la plus importante et elle est formée à partir de l'acide arachidonique. La série 3 présente une double liaison supplémentaire entre C₁₇ et C₁₈. Son précurseur est l'acide eicosapentaénoïque (figure 21, SIAM [173]).

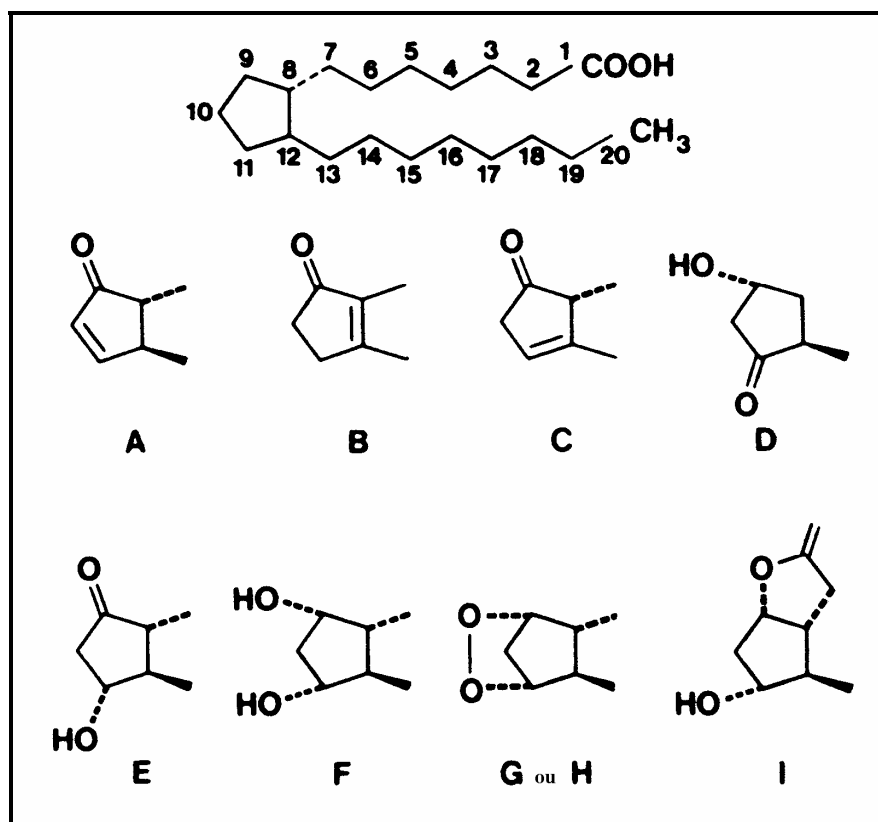


FIGURE 22 : La structure de base de l'acide prostanoïque avec les variations du cycle pentagonal rencontrées dans les différentes prostaglandines d'après HIGGINS [100].

La distinction entre les différents groupes de prostaglandines se fait sur l'appréciation des modifications rencontrées au niveau du cycle pentagonal (figure 22). Plus de vingt prostaglandines ont été identifiées à l'état naturel. Les plus importantes de ces prostaglandines sont les prostaglandines D, E, F et I. Les trois premières se distinguent par le nombre et la position des fonctions hydroxyles et cétoniques sur le noyau. Bien qu'ayant un temps de demi-vie assez court, ce sont des molécules relativement stables. En revanche, la prostacycline I est une prostaglandine bicyclique et instable. Son temps de demi-vie est d'environ 5 minutes et elle est rapidement hydrolysée en 6-ceto-PGF_{1α} (figures 19 et 22, HIGGINS [100], SALMON et HIGGS [164]).

b) Nomenclature des thromboxanes

Les thromboxanes furent découverts en 1969 par Piper et Vane qui identifièrent une substance évanescence et vasospastique lors de réactions anaphylactiques chez le cochon d'Inde. Ils établirent le lien avec les PGs en constatant que la sécrétion de la substance était inhibée par l'action des anti-inflammatoires. Par la suite, il fut démontré que la substance incriminée était un composé intermédiaire instable entre la PGG_2 et un métabolite stable désigné sous le nom de PHD. HAMBERG *et al.* [92] nommèrent la substance intermédiaire vasoactive thromboxane A_2 (figure 23) et son dérivé stable thromboxane B_2 (figure 19).

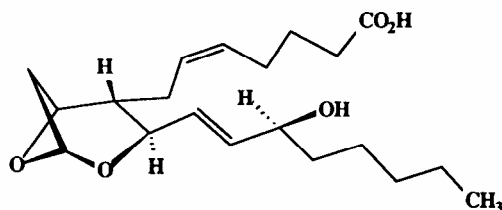


FIGURE 23 : Structure de la thromboxane A_2 d'après OGLETREE [145].

La thromboxane synthétase forme les thromboxanes A à partir des PGH des séries 2 et 3 (SAMUELSSON B *et al.* [166]). On retrouve donc les mêmes séries 2 et 3 pour les thromboxanes différant encore une fois par le nombre de doubles liaisons sur les chaînes carbonées rattachées au cycle. Les thromboxanes A formées présentent un cycle pyrane particulièrement instable. Le temps de demi-vie du TXA_2 n'est que de l'ordre de 35 secondes (OGLETREE [145], SAMUELSSON B *et al.* [166]). Ils sont donc rapidement hydrolysés pour former des thromboxanes B inactifs (figure 19, BEREZIAT [15]).

c) Nomenclature des leucotriènes

Suite à l'action de la 5-lipo-oxygénase, les acides hydroperoxydés (HPETE ou HPEPE) peuvent être soit réduits par la glutathion peroxydase pour former un acide hydroxylé (HETE ou HEPE) soit réarrangé pour former un époxyde intermédiaire sur le cinquième atome de carbone, le leucotriène A. Ce leucotriène peut alors être hydrolysé pour former un acide présentant deux fonctions hydroxyles sur C5 et C12 et appelé leucotriène B. Par l'action d'une glutathion-S-transférase, le leucotriène A peut également permettre la formation du leucotriène C. Les leucotriènes D et E dérivent de celui-ci par l'action d'enzymes du catabolisme du glutathion (figure 20, MONCADA et HIGGS [128], TAYLOR

et MORRIS [181]). Les séries des leucotriènes correspondent au nombre de doubles liaisons carbone sur la molécule. Ainsi, les leucotriènes de la série 4 dérivant de l'acide arachidonique présentent 4 doubles liaisons et ceux dérivant de l'acide eicosapentaénoïque ont 5 doubles liaisons. Il existe une série 3 issue de l'acide dihomogamma-linolénique (LEE *et al.* [115]).

C. Variations tissulaires des eicosanoïdes

La synthèse des eicosanoïdes varie selon les tissus, les organes et les types de cellules considérés. Ainsi que nous l'avons évoqué précédemment, les eicosanoïdes ont une action locale. Ils sont synthétisés et inactivés sur place. Il n'y a ni stockage ni transport (SIAM [173]). La synthèse des eicosanoïdes peut également différer selon la série considérée. Par exemple, les plaquettes sanguines synthétisent environ dix fois plus de thromboxane B₂ que de prostaglandines de la même série. En revanche, elles fabriquent en quantités similaires les thromboxane B₁, les prostaglandines E₁, D₁ et F_{1α} (SIAM [173]).

Le rein présente une grande capacité à produire des prostaglandines. Les prostaglandines I sont essentiellement synthétisées au niveau des vaisseaux sanguins et plus particulièrement au niveau de l'intima et des cellules endothéliales (MONCADA et HIGGS [127]). On a cependant montré leur formation au niveau des glomérules et des tubes collecteurs (REFOYO *et al.* [157]). Au niveau du cortex, les prostaglandines E sont essentiellement secrétées par les artères, les artérioles et les cellules mésangiales des glomérules. Elles sont également synthétisées par les tubes collecteurs et les cellules interstitielles de la médullaire rénale (SCHLONDORFF [169]).

A la différence d'autres espèces telles que le rat et le lapin, le rein du chien synthétise plus de PGI₂ que de PGE₂. La formation des prostaglandines varie selon le tissu rénal considéré. Les concentrations de PGI₂ et de PGE₂ décroissent de façon exponentielle depuis la médulla vers le cortex (REFOYO *et al.* [157], MATSUDA *et al.* [121]). L'hétérogénéité de la production des prostaglandines reflète l'hétérogénéité du tissu rénal le long de l'axe cortico-médullaire et l'abondance relative de types cellulaires capables de les synthétiser. En stimulant la synthèse par un apport d'AA, REFOYO *et al.* [157] montrent une augmentation de la synthèse des PGE₂ dans l'ensemble du tissu rénal et une augmentation de la synthèse des PGI₂ dans le cortex et les zones superficielles et moyennes de la médullaire. En outre, la stimulation par la bradykinine montre une augmentation de la synthèse des PGE₂ uniquement dans les secteurs médullaires et, à l'inverse, une augmentation de la synthèse des PGI₂ dans les seuls secteurs corticaux et médullaires externes. Ils concluent que, d'une part, les capacités

de synthèse des PGI_2 sont saturées dans la partie profonde de la médulla et que, d'autre part, ces deux prostaglandines remplissent probablement des rôles différents dans le rein. La PGI_2 remplirait des fonctions concernant principalement le cortex et la médullaire externe tandis que la PGE_2 aurait un rôle particulier dans le fonctionnement de la partie interne de la médulla (VILLA *et al.* [186]).

La formation de thromboxane A_2 a été mise en évidence dans les plaquettes sanguines, les poumons, les intestins, la rate, les leucocytes, le cerveau et les granulomes inflammatoires (SAMUELSSON B *et al.* [166]). Différentes études montrent que les glomérules isolés du rat, du cochon et de l'homme ainsi que les cultures de cellules mésangiales et de cellules épithéliales des tubes urinaires du rat sont capables de synthétiser le TXA_2 (REMUZZI *et al.* [159]).

Les leucocytes neutrophiles issus du sang des vaisseaux périphériques et des exsudats inflammatoires représentent les sources les plus importantes de leucotriènes (BRAY [28]). Les leucocytes éosinophiles, les monocytes, les macrophages et les mastocytes sont également capables de les synthétiser ; toutes ces cellules dérivent probablement de la même cellule souche dans la moelle osseuse (SALMON et HIGGS [164]). Si les leucotriènes A et B sont essentiellement synthétisés par des globules blancs, les cellules endothéliales glomérulaires et les cellules mésangiales sont capables de convertir ces derniers en leucotriènes C et D lors de phénomènes inflammatoires (BRADY [26]). Des études sur le lapin et l'homme montrent que les cellules des glomérules sont capables de synthétiser des leucotriènes B_4 (ARDAILLOU *et al.* [6]). Toutefois, dans ces expériences, la discussion sur le rôle possible d'une contamination des échantillons par les cellules du sang reste ouverte.

D. Rôles des eicosanoïdes

1) Les eicosanoïdes agissent par des voies métaboliques complexes encore mal élucidées

a) Les récepteurs membranaires des prostanoïdes

Les prostanoïdes agissent sur les cellules par le biais d'un récepteur membranaire. Par exemple, la PGE_2 peut activer 4 types différents de récepteurs de la prostaglandine E, également appelé récepteurs EP_1 , EP_2 , EP_3 et EP_4 . Sur le même modèle, on trouve des récepteurs TP pour les thromboxanes, FP pour la $\text{PGF}_{2\alpha}$, DP pour les prostaglandines D et IP pour les prostacyclines. Ces récepteurs possèdent 7 séquences d'acides aminés hydrophobes caractéristiques des récepteurs transmembranaires liés à la protéine G. Ils sont liés à cette

dernière au niveau du carbone terminal. Les phosphorylations par des kinases au niveau de ce carbone régulent l'activité des récepteurs. Chaque récepteur est également considéré selon son mode de transduction du signal. Ainsi, on reconnaît des récepteurs couplés à une protéine G_s à l'origine d'une stimulation de la synthèse de l'AMPc tels que les récepteurs EP₂, EP₄, IP et DP (figure 24 et 25). Les récepteurs TP, FP, et EP₁ sont couplés à une protéine Gq entraînant une augmentation du renouvellement (ou turnover) de l'inositol phosphate et du diacylglycérol (figure 24 et 25). Le récepteur EP₃ est lié à une protéine G_i inhibant la synthèse de l'AMP_c (BREYER *et al.* [30], figure 24).

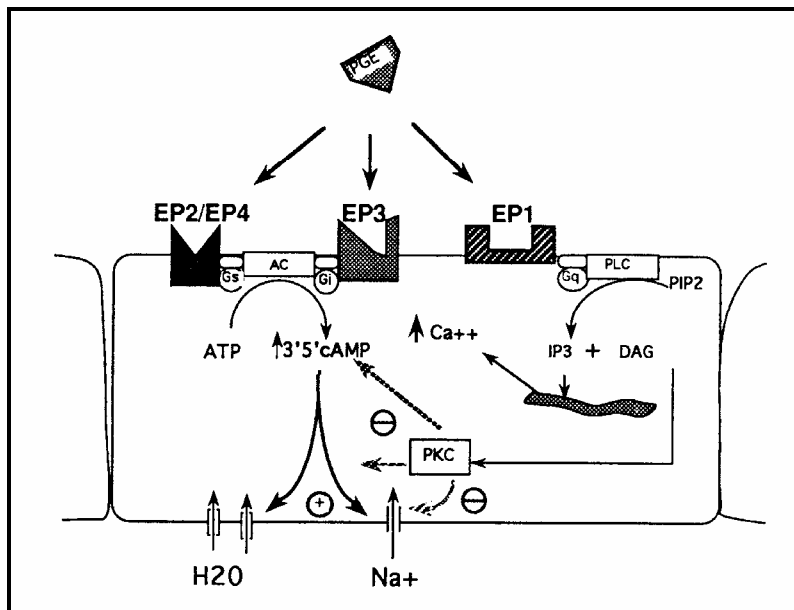


FIGURE 24 : Transduction du signal et effets fonctionnels des différents récepteurs EP dans les cellules épithéliales rénales d'après BREYER *et al.* [30].

b) Les récepteurs de la prostaglandine E

Le récepteur EP₁ est le seul à avoir été isolé chez le chien au niveau du fundus de l'estomac. Sa stimulation inhibe le transport du sodium par un mécanisme couplé à l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire. Il est donc capable de provoquer une contraction des cellules musculaires lisses. On retrouve le récepteur EP₁ dans le rein au niveau des tubes collecteurs et de la papille rénale (BREYER *et al.* [31], IMIG [105]). Il semble que ce récepteur soit présent au niveau des glomérules où il entraînerait une contraction des cellules mésangiales. Le récepteur EP₃ présente une très grande variété de formes selon les espèces. Il semble être à l'origine chez le lapin de l'inhibition de la réabsorption du Cl^- au niveau de la branche ascendante de l'Anse de Henlé dans sa portion médullaire. Le récepteur EP₃

participerait à l'inhibition de la synthèse de l'AMP_c. Les tubes urinaires de la partie superficielle de la médulla et le cortex présentent des récepteurs EP₃. Comme l'activation des récepteurs EP₁ et EP₃ stimule des mécanismes qui s'opposent à la vasodilatation (figures 24 et 25), ces récepteurs sont susceptibles de s'opposer à l'accroissement du débit sanguin rénal provoqué par la PGE₂.

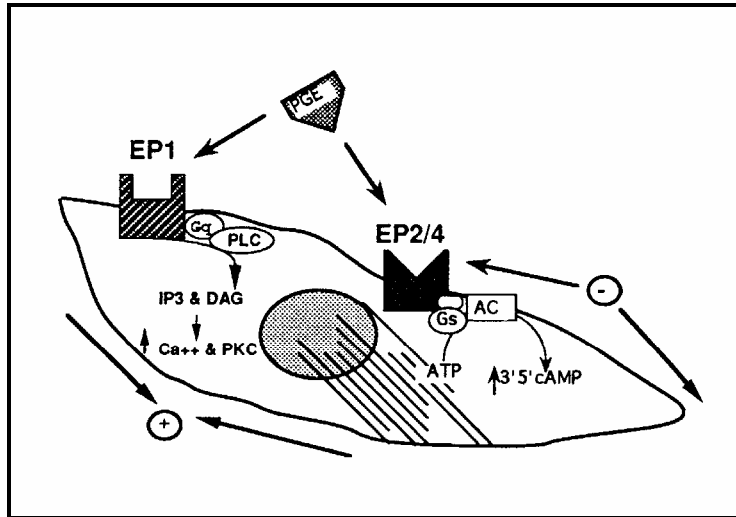


FIGURE 25 : Transduction du signal et effets fonctionnels des différents récepteurs EP dans les cellules musculaires lisses d'après BREYER *et al.* [30].

Les récepteurs EP₂ et EP₄ se définissent par leur capacité à relâcher les muscles lisses, probablement par l'augmentation de la synthèse de l'AMP_c. Les plus fortes concentrations de récepteur EP₂ se rencontrent au niveau des poumons et du placenta chez l'homme. Ils ont également été retrouvés dans la media des artères et artérioles rénales humaines. Les souris ne possédant pas ces récepteurs EP₂ développent de l'hypertension lorsqu'elles sont soumises à un régime à haute teneur en sel. Les récepteurs EP₄ sont synthétisés par de nombreux organes comme le duodénum, l'iléum, la rate, le thymus, les poumons et, à un moindre niveau, les reins. Dans ces derniers, on retrouve les récepteurs EP₄ plus particulièrement dans la media des artères rénales, l'appareil juxtaglomérulaire et les glomérules où ils pourraient être responsables des effets vasodilatateurs de la PGE₂ (BREYER *et al.* [30], IMIG [105]). La variété des types de récepteurs de la prostaglandine E et leurs variations au sein du tissu rénal illustrent la difficulté d'une bonne compréhension des rôles exercés par celle-ci dans les conditions physiologiques normales et, plus encore, lors de processus pathologiques.

c) Les récepteurs des autres prostanoïdes

Les récepteurs IP ont été mis en évidence dans les reins chez l'homme. Ils semblent agir par stimulation de l'AMP_c comme les récepteurs EP₂ et EP₄. Cependant, comme les effets vasodilatateurs de la PGI₂ et de la PGE₂ sont distincts et additifs, l'action de la PGI₂ est bien transmise par une voie séparée impliquant les récepteurs IP (BREYER *et al.* [30]). L'activation des récepteurs IP constituerait le premier mécanisme impliqué dans la réponse à la vasoconstriction. Les prostaglandines D sont des produits mineurs du métabolisme intrarénal des AGPI. Les récepteurs DP présentent une forte homologie avec les récepteurs IP, EP₂ et EP₄. On les retrouve principalement au niveau de l'iléum, des poumons, de l'estomac et de l'utérus. Les récepteurs FP de la PGF_{2α} semblent provoquer l'augmentation du calcium intracellulaire. Leurs rôles sur la fonction rénale n'ont été que très peu étudiés. Ils pourraient être à l'origine d'une contraction du glomérule (BREYER *et al.* [30]).

Le récepteur TP est retrouvé principalement dans le thymus, la rate, les poumons et les reins. Dans ces derniers, la TXA₂ provoque une vasoconstriction intense à l'origine d'une diminution du débit sanguin rénal et d'une diminution du taux de filtration glomérulaire. Cette action est transmise par les récepteurs TP couplés à l'hydrolyse du phosphatidylinositol, l'activation de la phospholipase C et la contraction des cellules mésangiales glomérulaires (BREYER *et al.* [30], IMIG [105]).

2) Rôles de prostaglandines

a) Les prostaglandines : des médiateurs aux rôles multiples

Les prostaglandines ont de nombreux effets biologiques au niveau des systèmes cardiovasculaire, respiratoire, rénal, reproductif, nerveux et digestif. Elles furent plus particulièrement étudiées en médecine vétérinaire pour leurs rôles sur la reproduction et l'obstétrique des animaux domestiques. La manipulation et l'agression des tissus vivants peuvent très facilement engendrer une libération de ces composés. Dès lors, l'étude de ces composés est rendue plus difficile par l'impossibilité, à l'heure actuelle, de déterminer des valeurs sanguines biologiques considérées comme normales (HIGGINS [100]).

La PGE₂ est considérée essentiellement comme un vasodilatateur et un bronchodilatateur alors que la PGF_{2α} est un vasoconstricteur et un bronchoconstricteur (HIGGINS [100], HORTON [103]). Les actions physiologiques opposées de ces deux molécules illustrent bien la grande variété des influences que peuvent avoir les

prostaglandines sur l'organisme. De plus, comme il a été préalablement évoqué, les concentrations et les types de prostaglandines produites varient considérablement selon les organes ou les tissus considérés. Ainsi, au niveau du rein, la PGE₂ est principalement formé dans la médulla. Il est vraisemblable de penser que les prostaglandines affecteront en premier le lieu où elles ont été synthétisées et, donc, que leurs actions varient au sein de l'organisme.

b) Les prostaglandines et l'agrégation plaquettaire

Il a été montré que la synthèse des endoperoxydes G₂ et H₂ par les plaquettes s'accompagne d'une diminution de l'AMP_C et d'une augmentation de l'agrégation de ces dernières. Il semble, en effet, qu'il existe une relation inverse entre l'agrégation plaquettaire et la synthèse d'AMP_C (SAMUELSSON B *et al.* [166]). La PGE₁ augmente l'AMP_C et provoque l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. A faibles concentrations, la PGE₂ a l'effet inverse alors que, à des concentrations plus élevées, elle présente les mêmes effets que son homologue de la première série. La PGD₂ est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et, également, un puissant stimulant de la synthèse de l'AMP_C. Il a également été démontré qu'un analogue de la PGI₂ présentait une activité encore plus importante que la PGD₂ sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la synthèse de l'AMP_C (SAMUELSSON B *et al.* [166]). Si, à faibles concentrations, la PGI₂ prévient l'agrégation plaquettaire, elle empêche également l'adhésion des plaquettes à concentrations élevées (MONCADA [125], tableau IV). La prostaglandine H₃ et ses dérivés accroissent également l'AMP_C et inhibe l'agrégation plaquettaire. Il reste encore à déterminer l'importance de la participation à cet effet des différents types de prostaglandines bien que l'on puisse concevoir une contribution notable de la prostaglandine D₃ (NEEDLEMAN *et al.* [140]).

c) Les prostaglandines influent sur la pression sanguine

Alors que la PGF_{2α} est un pauvre vasoconstricteur, les prostaglandines D₂, E₂ et I₂ sont des vasodilatateurs (HIGGS *et al.* [101]). Elles s'opposent également à la vasoconstriction provoquée par l'apport exogène d'angiotensine II ou d'hormone antidiurétique (NEGUS *et al.* [141], STOFF [178] et SMITH et DUNN [174]). Elles exercent donc une action modératrice sur la pression sanguine qui est compensée, du moins en partie, par leur action stimulatrice sur le cœur dont elles augmentent le débit. L'action vasodilatatrice de la PGE₂ est transmise par les récepteurs EP₂ et EP₄ entraînant une augmentation de l'AMP_C intracellulaire. On retrouve également ce phénomène lors de l'activation des récepteurs IP par les prostacyclines. Les prostaglandines de la série 3, à l'exception de la PGI₃ évoquée plus loin, n'ont fait l'objet

que de peu d'études sur leur action vasomotrice. On peut cependant estimer que leur action est similaire à celle de leurs homologues de la série 2 (HAWKES *et al.* [96], NEEDLEMAN *et al.* [140], tableau IV, figure 26).

Eicosanoïdes	Principaux effets
PGD₂ / PGD₃	- Vasodilatation - Inhibition de l'agrégation plaquettaire (importante bien que moins marquée que celle obtenue par l'action d'un analogue structural de la PGI₂)
PGE₂ / PGE₃	- Vasodilatation (plus prononcée au niveau du glomérule sur l'artère afférente) - Inhibition de l'agrégation plaquettaire - Accroissement de la diurèse et de la natriurèse par l'augmentation du DSR et du TFG, l'inhibition des effets de l'ADH et la diminution de la réabsorption du sodium par le néphron - Participation à la phase vasculaire de l'inflammation par la vasodilatation et la diminution du seuil douloureux
PGI₂ / PGI₃	- Vasodilatation (plus prononcée au niveau du glomérule sur l'artère efférente) - Inhibition de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion des plaquettes sanguines - Accroissement de la diurèse et de la natriurèse - Participation à la phase vasculaire de l'inflammation par la vasodilatation et la diminution du seuil douloureux
TXA₂	- Vasoconstriction - Stimulation de l'agrégation plaquettaire
TXA₃	- Vasoconstriction faible - Sans effet sur l'agrégation plaquettaire, il contrecarre les effets du TXA₂
LTB₄	- Chimioattraction des globules blancs ; les LTB₄ favorisent leur diapédèse et leur margination - Stimulation de l'agrégation plaquettaire - Vasoconstriction (en particulier de l'artère efférente)
LTB₅	- Chimioattraction des globules blancs (l'activité du LTB₅ est au moins dix fois plus faible que celle du LTB₄) - Stimulation de l'agrégation plaquettaire (plus faible que pour le LTB₄) - Vasoconstriction (d'une intensité similaire à celle obtenue avec le LTB₄)

Les caractères en gras indiquent une influence majeure de l'eicosanoïde sur la fonction considérée

TABEAU IV : Principaux effets des eicosanoïdes

d) Les prostaglandines et l'hémodynamique rénale

Les prostaglandines participent à la régulation de l'hémodynamique rénale en limitant les effets vasoconstricteurs du système rénine-angiotensine lors de processus pathologiques. Elles permettent ainsi le maintien du taux de filtration glomérulaire lors d'hémorragies provoquées chez le chien ou d'insuffisance rénale chronique chez l'homme (DONKER *et al.* [68], HENRICH *et al.* [97]). La PGE₂ accroît le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire. Elle a une action particulièrement marquée au niveau de l'artériole afférente des néphrons juxta-glomérulaires où elle limite la vasoconstriction provoquée par l'angiotensine II (MATSUDA *et al.* [121]). En plus des effets vasodilatateurs directs, les prostaglandines influent sur l'hémodynamique rénal par leur capacité à réguler l'excrétion sodée, la sécrétion de rénine et le tonus sympathique.

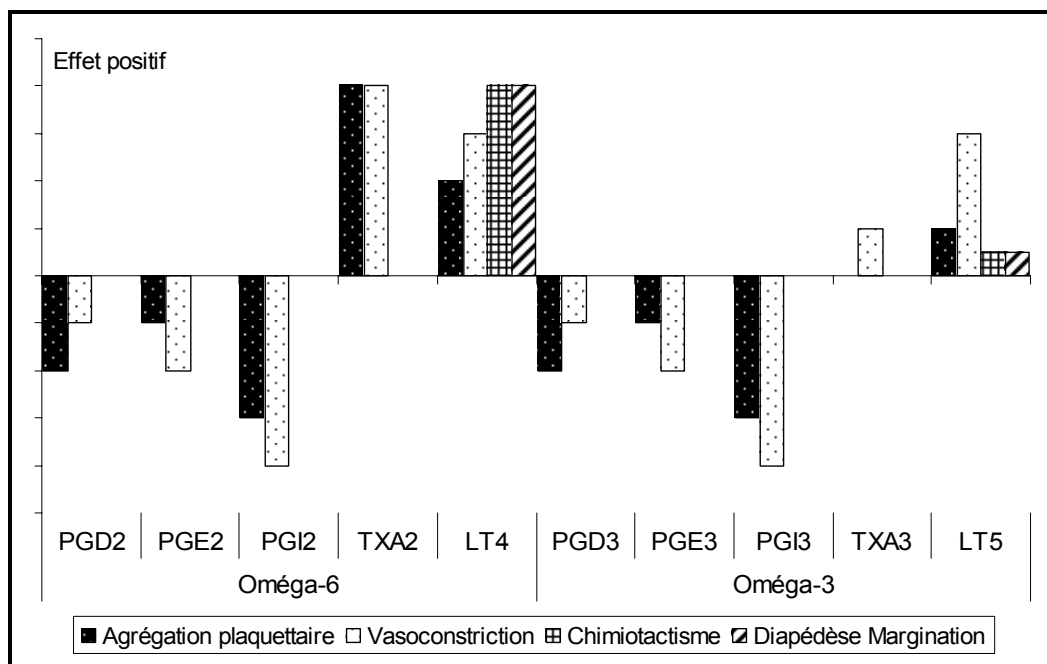
e) Les prostaglandines et l'élimination rénale

L'étude des effets des prostaglandines sur la diurèse est compliquée par leur influence sur la vasomotricité susceptible de modifier l'élimination rénale. L'importance de la PGE₂ dans l'élimination rénale du chien est suggérée par l'étude de VILLA *et al.* [186] montrant les grandes capacités de synthèse de la médulla. Il a été prouvé qu'il existe une relation entre la PGE₂ et l'hormone anti-diurétique (ADH). La PGE₂ favoriserait l'excrétion d'eau et de solutés libres par inhibition des effets de l'ADH au niveau des tubes collecteurs (HIGGINS [100], MCGIFF et WONG [122]). Elle inhibe également le transport épithélial du sodium au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et les transports du sodium et de l'urée au niveau des tubes collecteurs corticaux (IMIG [105], SCHLONDORFF [169]). Elle diminue donc l'aptitude du rein à concentrer ses urines. La PGI₂, ou du moins son analogue structural l'iloprost, présenterait également une action natriurétique chez le chien. Cependant, l'action de la PGE₂ serait environ quatre fois plus importante que celle de l'iloprost (VILLA *et al.* [186]). Cet effet natriurétique des prostaglandines intervient également dans les mécanismes de contrôle de la pression sanguine.

f) Les prostaglandines et l'inflammation

Les prostaglandines les plus importantes dans les phénomènes inflammatoires sont la PGE₂ et la PGI₂. Elles sont de puissants vasodilatateurs et provoquent une hyperalgésie. Elles sont présentes dans les tissus inflammatoires en concentrations suffisantes pour expliquer l'érythème et la sensibilité accrue caractérisant les inflammations aiguës. Les prostaglandines vasodilatatrices n'ont pas d'effet direct sur la formation de l'œdème inflammatoire mais elles y participent en combinaison avec des médiateurs comme l'histamine et la bradykinine qui

augmentent la perméabilité vasculaire. Les prostaglandines ne provoquent pas de douleur mais, en augmentant la sensibilité à celle-ci, elles diminuent le seuil douloureux (FERREIRA [76], HIGGINS [99], SALMON et HIGGS [164]). La prostaglandine E₃ présente les mêmes caractéristiques que son homologue de la série 2 favorisant tout autant la vasodilatation et la formation de l'œdème inflammatoire (HAWKES *et al.* [96], tableau IV, figure 26). La PGE₂ est aussi un puissant facteur pyrogénique retrouvé dans le liquide cébrospinal lors de phénomènes fébriles chez le chat et chez l'homme (FELDBERG et GUPTA [75], HIGGINS [99]).



Un rectangle sous l'axe des abscisses indique un effet négatif sur la fonction considérée d'autant plus important que la longueur du rectangle est grande.

FIGURE 26 : Représentation schématique de l'action de différents eicosanoïdes selon leur famille d'AGPI d'origine.

g) Les prostaglandines et la reproduction

La PGF_{2α} et ses dérivés synthétiques sont largement utilisés en médecine vétérinaire dans le contrôle des chaleurs et le traitement de l'infertilité chez les animaux de rente. En effet, la PGF_{2α} présente une activité lutéolytique permettant la relance du cycle ovarien et une activité utérokinétique. L'usage des analogues de la PGF_{2α} reste exceptionnel chez la chienne.

Le fait que des taux élevés de 6-keto-PGF_{1α}, le métabolite stable de la PGI₂, soient détectés dans le sang de la brebis, celui de son fœtus et le liquide amniotique et le fait que la PGE augmente dans le plasma fœtal juste avant la parturition indiquent que ces prostaglandines jouent également un rôle dans la reproduction (HIGGINS [100]).

3) Les prostacyclines : de puissants vasodilatateurs protégeant le système vasculaire

Les prostacyclines sont formées essentiellement dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Leur mécanisme d'action cellulaire est peu connu en dehors du fait qu'elles entraînent une augmentation de l'AMPc (BRADY [26], SAMUELSSON B *et al.* [166], UOTILA et VAPAATALO [182]). La PGI₂ présente des fonctions similaires à la PGE₂ telles que l'augmentation de la synthèse de l'AMPc, la vasodilatation, l'accroissement du débit sanguin rénal, l'augmentation du taux de filtration glomérulaire et l'hyperalgésie. Mais son action est à la fois plus intense et plus courte que les PG de la série E (HIGGS *et al.* [101], SALMON et HIGGS [164]). Par exemple, on estime que son action vasodilatatrice serait 4 à 8 fois plus puissante que celle de la PGE₂ (VANE et MONCADA [184]). La PGI₂ provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion des plaquettes et des leucocytes neutrophiles sur les cellules endothéliales probablement en augmentant l'AMP_c intracellulaire (BOXER *et al.* [25]). La PGI₂ et la PGI₃ exercent des effets similaires à la fois sur la vasomotricité et l'agrégation plaquettaire (NEEDLEMAN *et al.* [140], tableau IV, figure 26). Il a également été montré que les prostacyclines stimulent les enzymes du métabolisme des esters du cholestérol dans les cellules musculaires lisses de l'aorte chez le lapin (MONCADA et HIGGS [127]). La carence en prostacycline est donc susceptible de favoriser les dépôts de cholestérol rencontrés lors d'athérosclérose. La PGI₂ peut également stimuler la fibrinolyse dans les poumons du chien (MONCADA et HIGGS [126]). Les prostacyclines participent donc à la protection des vaisseaux sanguins en prévenant la formation de thrombi. Elles interviennent dans la douleur et l'œdème liés à l'inflammation. Enfin, elles participent à la régulation sanguine locale par une action vasodilatatrice précoce.

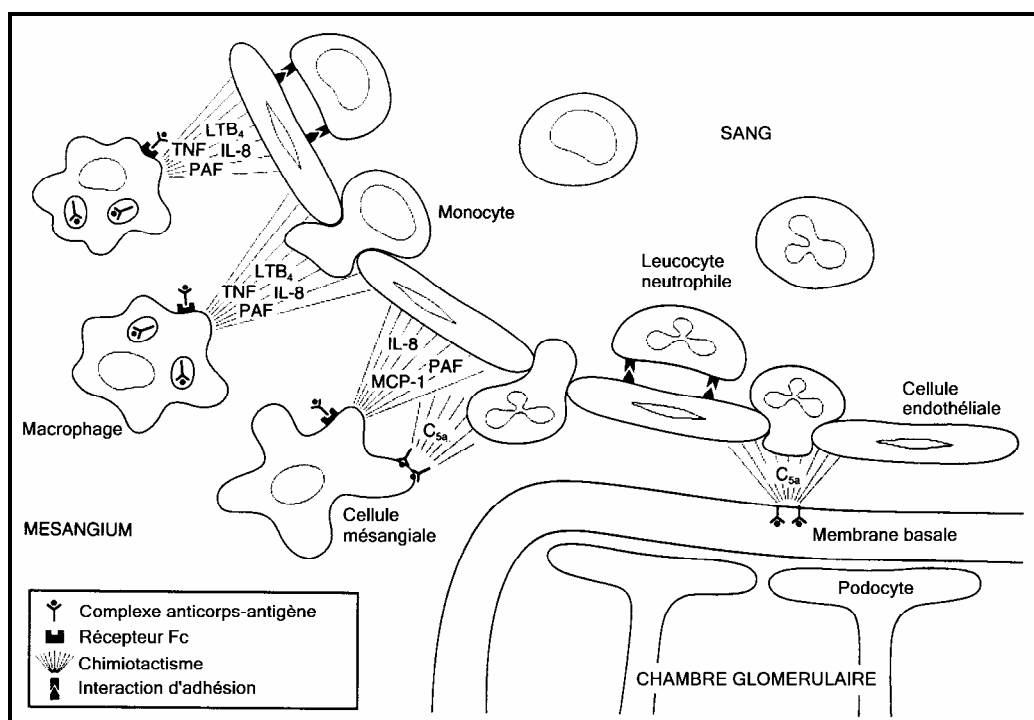
4) Les thromboxanes activent les phénomènes inflammatoires

Dans les plaquettes sanguines, le thromboxane A₂ est formé de façon prédominante. Le rein, sous l'effet d'un stress physiologique, produit le TXA₂ dans des quantités mesurables (HIGGINS [100]). Les sites majeurs de synthèse du TXA₂ sont alors les cellules mésangiales glomérulaires et les podocytes (IMIG [105]). Le thromboxane A₂ est un puissant

vasoconstricteur qui provoque également l'agrégation des plaquettes. L'action vasoconstrictrice est liée à l'activation des récepteurs TP. Le TXA₂ entraîne une diminution du débit sanguin rénal et une baisse du taux de filtration glomérulaire. Il provoque aussi une diminution de l'AMPc dans la cellule. Il est rapidement dégradé pour former le thromboxane B₂ qui présente une activité bien moindre (UOTILA et VAPAATALO [182]). NEEDLEMAN *et al.* [140] montrent que le thromboxane A₃ ne possède pas les capacités agrégeantes du TXA₂ et même qu'il inhibe l'action de ce dernier. A l'inverse de la TXA₂, la TXA₃ semble augmenter l'AMPc dans les plaquettes sanguines. Son action vasoconstrictrice est faible par rapport à celle du TXA₂ (tableau IV, figure 26).

5) Rôles des leucotriènes

a) Les leucotriènes mobilisent les acteurs de l'inflammation



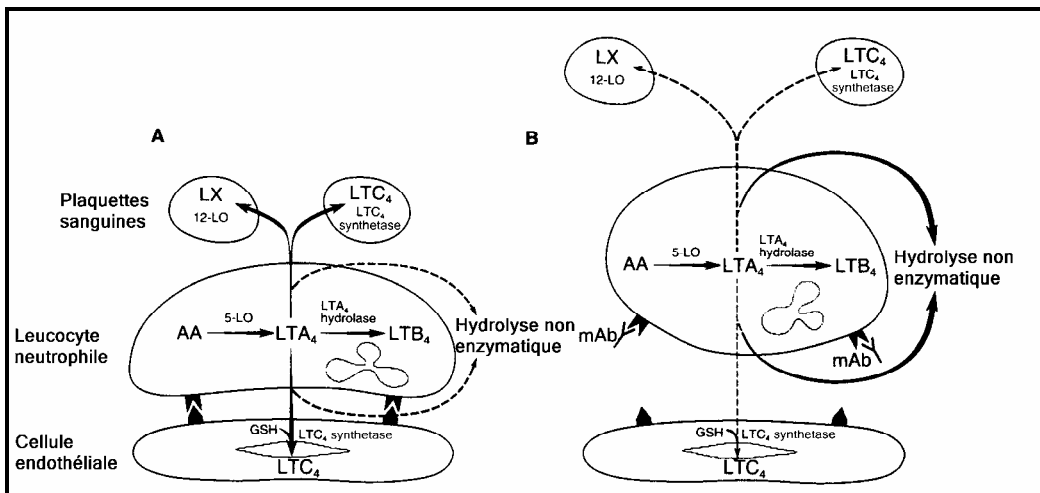
Signification des abréviations : TNF, tumor necrosis factor ; PAF, facteur d'activation plaquettaire ; IL-8, interleukine 8 ; LTB₄, leucotriène B₄ ; MCP-1, agent peptidique chimiotactique produit par les monocytes ; C5a, cinquième composant du complément.

FIGURE 27 : Aperçu du recrutement des globules blancs lors de glomérulonéphrite d'après BRADY [26].

Les métabolites de la 5-lipo-oxygénase sont principalement produits par les leucocytes, les mastocytes et les macrophages en réponse à une inflammation ou une lésion. Le recrutement des phagocytes (figure 27) circulants vers les sites inflammatoires impliquent une série d'évènements ordonnés incluant un déplacement selon un gradient de concentration de molécules chimioattractives (chimiotactisme), une adhésion aux cellules endothéliales vasculaires sur la zone inflammatoire (margination) et une migration entre les cellules endothéliales pour parvenir à l'espace extravasculaire (diapédèse). Les leucotriènes participent, avec de nombreuses autres molécules, à ce phénomène de chimiotactisme, première étape du recrutement des globules blancs sur les sites inflammatoires. Le LTB₄, le LTC₄ et le LTD₄ favorisent ainsi une adhésion rapide des macrophages et des leucocytes sur les cellules endothéliales et les cellules mésangiales lors de glomérulonéphrite (ARDAILLOU *et al.* [6], BRADY [26]). Les leucotriènes de la série 5 présentent une activité bien moindre que les leucotriènes de la série 4. L'intensité de la réponse chimioattractrice et agrégeante du LTB₅ est d'environ 3 à 10% de celle du LTB₄ (LEE *et al.* [115], tableau IV, figure 26).

Les cellules mésangiales glomérulaires et les cellules endothéliales ne présentent qu'une très faible activité de la 5-lipo-oxygénase et ne synthétisent les leucotriènes qu'en très petite quantité (voir pas du tout). Mais elles sont capables de convertir les leucotriènes A pour former les leucotriènes C et D. Ces possibilités sont mises à profit lors de l'adhésion des macrophages. Ces derniers synthétisent le leucotriène A. Cette molécule instable et lipophile est transmise à la cellule voisine où elle est convertie en leucotriène C ou D. En l'absence de contact entre le macrophage et la cellule mésangiale, le LTA₄ est préférentiellement dégradé par une hydrolyse non enzymatique. L'adhésion des macrophages favorise donc la synthèse de leucotriènes C et D qui participent à la mobilisation des effecteurs de l'inflammation (figure 28, BRADY [26]).

En plus de leur participation au chimiotactisme dans les phénomènes inflammatoires, les leucotriènes influent sur le rein et son intégrité par d'autres actions. Les leucotriènes C₄ et D₄ favorisent la prolifération des cellules mésangiales et participent alors certainement à l'accroissement de la matrice mésangiale observé lors des glomérulo-néphrites mésangio-prolifératives. Elles provoquent une contraction des cellules mésangiales conduisant à une réduction du volume glomérulaire et une diminution du coefficient d'ultrafiltration K_f. Ces deux effets des leucotriènes C et D sont dépendants de la dose utilisée. Enfin, le LTB₄ potentialise l'action natriurétique de la PGE₂ (ARDAILLOU *et al.* [6], BADR [7]).



L'adhésion des globules blancs détourne les LTA₄ de l'hydrolyse pour favoriser leur conversion vers les leucotriènes B₄ et C₄ et les lipoxines (LX).

FIGURE 28 : Proposition de mécanisme par lequel l'adhésion des leucocytes promeut la génération de produits de la lipo-oxygénase par un trajet transcellulaire au niveaux des sites inflammatoires d'après BRADY [26].

b) Les leucotriènes provoquent des vasoconstrictions

De manière générale, les leucotriènes engendrent le plus souvent une vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Quelques expériences au niveau de l'appareil pulmonaire ont montré qu'ils pouvaient également provoquer une vasodilatation (FEUERSTEIN et HALLENBECK [77]). Les leucotriènes C₄ et D₄ sont de puissants vasoconstricteurs à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle. L'infusion de ces deux molécules dans l'artère rénale du rat induit une forte baisse du débit sanguin rénal et, selon les études, soit une forte baisse du taux de filtration glomérulaire soit une légère augmentation (ARDAILLOU *et al.* [6]). En fait, les leucotriènes accroissent essentiellement la résistance vasculaire de l'artère efférente (BADR [7]). La baisse du débit sanguin rénal s'accompagne donc d'une augmentation de pression dans la chambre glomérulaire accrue par la contraction du mésangium précédemment évoquée. Les leucotriènes pourraient donc favoriser l'apparition d'hypertension glomérulaire chez les animaux souffrant d'IRC. Il n'a pas été noté de différence notable entre les leucotriènes de la série 4 et ceux de la série 5 du point de vue de la vasomotricité (LEE *et al.* [115], tableau IV, figure 26).

E. Régulation de la synthèse des eicosanoïdes

1) Régulation générale de la synthèse des eicosanoïdes

Les AGPI en tant que substrats sont indispensables à la synthèse des eicosanoïdes. Quand le rapport acide linoléique/acides gras saturés augmente significativement (de 5 à 9), la synthèse des prostaglandines augmente (SIAM [173]). La nature des substrats disponibles dans la cellule détermine la nature des eicosanoïdes formés. Ainsi, lorsque la cyclo-oxygénase des plaquettes sanguines est mise en présence d'une quantité égale d'acide arachidonique et d'acide eicosapentaénoïque, la formation de thromboxane B₂ est inhibée de moitié. D'un autre côté, l'acide eicosapentaénoïque est un pauvre substrat pour la cyclo-oxygénase qui le convertit huit fois moins vite que l'acide arachidonique (NEEDLEMAN *et al.* [140]). Lorsque le taux d'acide arachidonique libre augmente dans la cellule, la synthèse des thromboxanes A₂ est favorisée car la thromboxane synthétase est plus difficile à saturer que ses enzymes concurrentes (UOTILA et VAPAATALO [182]). La cyclo-oxygénase est toujours active et ne nécessite que l'apport de substrats alors que la 5-lipo-oxygénase requiert une activation impliquant un mouvement de calcium dans la cellule (ARDAILLOU *et al.* [6], SALMON et HIGGS [164]). En revanche, lors de phénomènes inflammatoires et en présence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la cyclo-oxygénase est inhibée et il s'ensuit une plus grande synthèse de leucotriènes. Cela est probablement dû à une plus grande disponibilité des substrats pour la 5-lipo-oxygénase. La synthèse des eicosanoïdes est stimulée par les agressions physiques et les phénomènes inflammatoires. Il est intéressant de noter que le cholestérol stimule la synthèse du thromboxane A₂. Cela suggère que le TXA₂ pourrait être un facteur contribuant à l'athérosclérose (MONCADA et HIGGS [127]). L'insuline stimulerait également la production des prostacyclines et régulerait la production des thromboxanes expliquant l'hyperagréabilité plaquettaire observé chez les diabétiques (MONCADA et HIGGS [127]).

2) Interactions entre les prostaglandines, l'hormone antidiurétique et la bradykinine

L'ADH stimule la synthèse des PGE₂ dans les cellules interstitielles rénales et dans les cellules des tubes collecteurs corticaux du chien. Comme la vasopressine exerce son action antidiurétique au moyen d'une augmentation de l'AMP_c, il semble que l'ADH et la PGE₂ interagissent par un phénomène de double rétrocontrôle. Dans ce schéma, l'ADH stimule la formation de PGE₂ par l'activation de la phospholipase indépendamment de l'AMP_c. D'une part, la PGE₂ interfère avec la génération d'AMP_c probablement en inhibant l'adényl cyclase

limitant ainsi les effets de l'ADH. D'autre part, l'augmentation de l'AMP_c provoqué par l'ADH entraîne une réduction de l'activité des phospholipases et donc de la synthèse des PGs (SCHLONDORFF [169]). En outre, il a été montré que la bradykinine s'oppose aux effets de l'ADH sur les tubes collecteurs corticaux et médullaires des reins du lapin. Cet effet est lié à la stimulation de la synthèse des PGE₂ par la bradykinine réduisant ainsi la perméabilité à l'eau des tubes collecteurs stimulée par l'ADH (SCHLONDORFF [169]). La bradykinine stimule également la production de PGI₂ dans le cortex et la partie externe de la médulla chez le chien (REFOYO *et al.* [157]).

3) Interactions entre les prostaglandines, la norépinéphrine et le système rénine-angiotensine

Nous avons déjà évoqué précédemment l'importance des prostaglandines pour le maintien de la fonction rénale suite à l'action de l'angiotensine II. La synthèse des prostaglandines est stimulée par les molécules vasoconstrictrices comme la norépinéphrine et l'angiotensine II. Les prostaglandines exercent alors un rétrocontrôle sur l'action de ces vasoconstricteurs. Si les prostaglandines E₂ et I₂ modèrent la réponse vasoconstrictrice des artères interlobulaires et des artéioles afférentes à la norépinéphrine, seule la PGI₂ parvient à atténuer la vasoconstriction des artéioles efférentes liée à la norépinéphrine et l'angiotensine II (SCHLONDORFF [169]). MATSUDA *et al.* [121] ont montré que la synthèse de PGE₂ est stimulée par l'angiotensine II au niveau des artéioles glomérulaires afférentes et efférentes du chien. Les prostaglandines exercent également un rétrocontrôle sur leur propre action en stimulant la libération de rénine au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire (MCGIFF et WONG [122], SCHLONDORFF [169], SMITH et DUNN [174]). Cependant, les prostaglandines I et E ne semblent pas les premiers messagers intervenant dans le contrôle de la pression sanguine rénale. La stimulation de la libération de rénine peut se faire indépendamment des prostaglandines (EHMKE *et al.* [71]).

4) Inhibition par les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont permis d'accomplir d'importants progrès dans notre connaissance des prostaglandines et des thromboxanes. Tous présentent, en effet, la particularité d'interrompre l'action de la cyclo-oxygénase en se liant à cette dernière. Ils empêchent la formation des prostaglandines et des thromboxanes par une inhibition compétitive irréversible. Les cyclo-oxygénases des plaquettes sanguines (COX-1) sont plus sensibles à l'action des AINS que celles des cellules endothéliales vasculaires (COX-2). L'effet le plus remarquable des AINS est l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par

l'inhibition de la synthèse de TXA_2 (MONCADA et HIGGS [128]). L'inhibition de la synthèse des PGs par les AINS produit des effets majeurs sur l'hémodynamique rénale amplifiant la réaction vasoconstrictrice à l'angiotensine II et provoquant ainsi une chute drastique du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) agissent d'une façon différente en bloquant la libération de l'acide arachidonique. Les AIS stimulent la synthèse d'une protéine appelée macrocortine, lipomoduline ou rénocortine selon les auteurs. Cette protéine diminue l'activité de la phospholipase A_2 . Les corticostéroïdes stabilisent également les membranes cellulaires réduisant ainsi la libération de la phospholipase et donc son activité (HIGGS *et al.* [101]). Ils empêchent la formation des produits de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase. Cela pourrait expliquer en partie le fait que les corticoïdes sont des anti-inflammatoires plus puissants que les AINS (HIGGINS [100]). Malheureusement, leurs nombreux effets secondaires sont autant de restrictions à leur usage à long terme.

TROISIEME PARTIE :
INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLY-INSATURES
SUR L'EVOLUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE DU CHIEN

I. Influences potentielles et avérées des omega-3 sur la fonction rénale

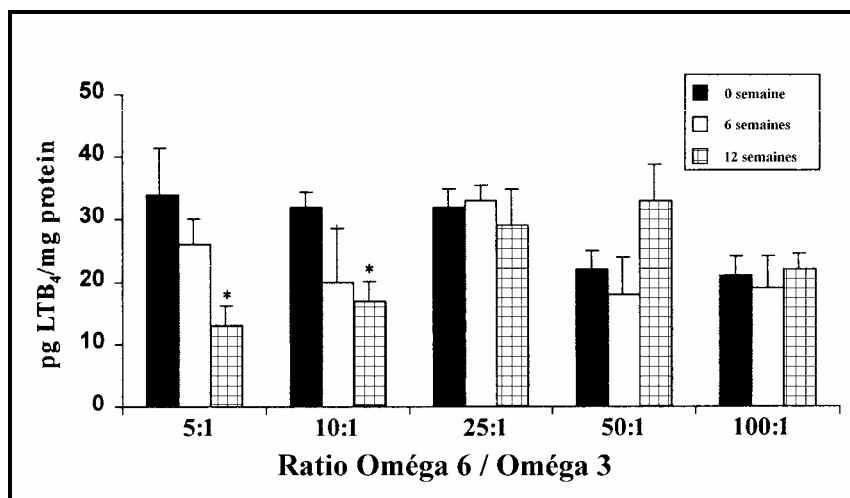
A. Incorporation des omega-3 et modifications du profil lipidique

1) La diminution du ratio ω -6/ ω -3 modifie le profil en agpi et eicosanoides

L'enrichissement du régime alimentaire en acides gras poly-insaturés de la série ω -3 se traduit par d'importantes modifications des différents teneurs en acides gras. HANSEN *et al.* [93] ont étudié les modifications d'une supplémentation en huile de poissons sur les taux sériques de EPA et DHA chez le chien. Les chiens sont soumis à deux régimes alimentaires enrichis en huile de soja ou en huile de poissons fournissant un ratio ω -6/ ω -3 de, respectivement, 7,7 et 0,3. HANSEN *et al.* [93] constatent que, dans le groupe soumis au régime enrichi en ω -3, les taux sériques de DHA et de EPA augmentent significativement dès la première semaine. Ces taux sériques restent significativement plus élevés pendant 3 semaines après l'arrêt du régime pour l'EPA et pendant 7 semaines pour le DHA. En outre, l'AA sérique de ces chiens diminue significativement dès la deuxième semaine et reste diminué jusqu'à 4 semaines après l'interruption du régime. REINHART [158] montre également que la diminution du ratio ω -6/ ω -3 chez le chien se traduit par une augmentation des AGPI de la série ω -3 et une diminution des ω -6 dans les tissus. BAUER J. E. *et al.* [13] ont retrouvé des résultats semblables chez le chien. Ces résultats montrent que les ω -3 sont largement incorporés et assimilés par le chien au détriment de l'acide arachidonique.

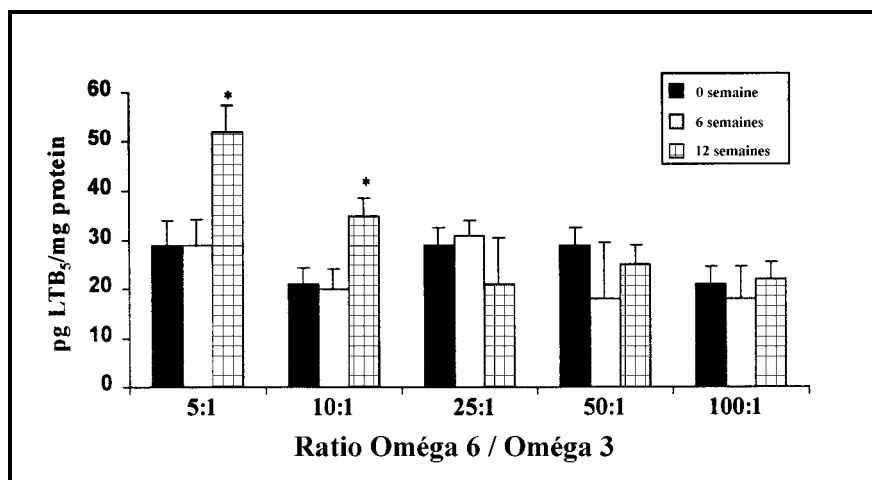
Il a été clairement montré qu'un apport accru d'oméga-3 chez l'homme augmente la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes de la série 3 (DUSING *et al.* [70], FISCHER et WEBER [81]) ainsi que celle des leucotriènes de la série 5 (DE CATERINA *et al.* [60], STRASSER *et al.* [180]). MOONEY *et al.* [129] ont étudié l'influence du ratio ω -6/ ω -3 sur la production cutanée de la PGE₂ et de la PGE₃ chez le chien. Ils répartissent 30 beagles en 5 lots soumis pendant 12 semaines à des régimes alimentaires différant par des ratios ω -6/ ω -3 de 100, 50, 25, 10 et 5. Ils constatent que la diminution du ratio des AGPI de la ration entraîne une diminution proportionnelle du rapport PGE₂/PGE₃ dans les échantillons cutanés à l'issue des 12 semaines. VAUGHN et REINHART [185] ont mené une étude similaire focalisant sur la synthèse cutanée des leucotriènes chez le chien. Les lots soumis aux ratios 5 et 10 présentent une diminution significative du LTB₄ (figure 29) et une augmentation

significative du LTB_5 (figure 30) entre le début et la fin de l'expérience dans les biopsies cutanées.



* indique une différence significative par rapport aux valeurs initiales avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%.

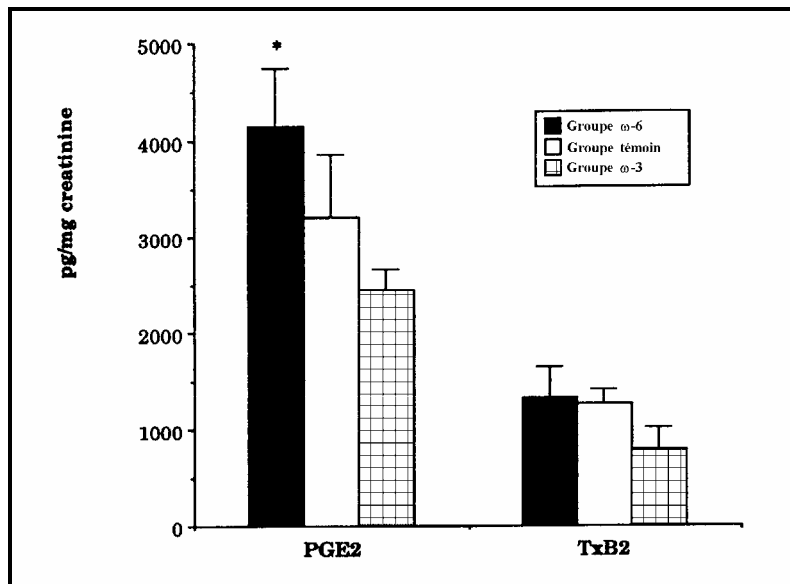
FIGURE 29 : Effets du ratio d'acides gras oméga-6/oméga-3 sur la synthèse cutanée des LTB_4 chez le chien 90 minutes après une injection de lipopolysaccharide d'après VAUGHN et REINHART [185].



* indique une différence significative par rapport aux valeurs initiales avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%.

FIGURE 30 : Effets du ratio d'acides gras oméga-6/oméga-3 sur la synthèse cutanée des LTB_5 chez le chien 90 minutes après une injection de lipopolysaccharide d'après VAUGHN et REINHART [185].

L'excrétion urinaire de PGE_2 est significativement diminuée chez le chien néphrectomisé soumis à un régime enrichi en ω -3 par rapport à un régime enrichi en ω -6 (BROWN *et al.* [37], figure 31) ou par rapport à un régime standard (NEUMAYER *et al.* [143]). Ils relèvent également une tendance à la diminution de l'excrétion urinaire du TXB_2 . La diminution du ratio ω -6/ ω -3 dans le régime diététique du chien diminue donc la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes de la série 2 et des leucotriènes de la série 4. Elle favorise celle des prostaglandines de la série 3 et des leucotriènes de la série 5.



* indique une différence significative par rapport au groupe ω -3 avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%.

FIGURE 31 : Valeurs moyennes d'excrétion urinaire de la PGE_2 et du TXB_2 exprimées en picogrammes d'eicosanoïde par milligramme de créatinine à la fin d'un essai diététique de 11 semaines chez des chiens néphrectomisés aux onze douzièmes d'après BROWN *et al.* [37].

2) Oméga-3 et hypercholestérolémie

a) L'hypercholestérolémie est préjudiciable à la fonction rénale

Il a été montré que l'hyperlipidémie et, plus particulièrement, l'hypercholestérolémie chez le rat comme chez l'homme s'accompagnent fréquemment d'un accroissement de la matrice mésangiale, d'un afflux de macrophages dans le glomérule, de dépôts lipidiques glomérulaires et d'une albuminurie précédant l'apparition d'une sclérose glomérulaire. L'élévation des VLDL et des triglycérides conduit à une détérioration rapide de la fonction

rénale chez les patients souffrant de glomérulonéphrite chronique. De façon similaire, l'élévation des LDL aggrave la perte de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux (SAMUELSSON O *et al.* [167]). Chez l'homme présentant une protéinurie, la fonction rénale se détériore environ deux fois plus vite si le sujet présente également une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie conjointes (KEANE [110]). L'emploi de traitements réduisant la cholestérolémie retarde l'apparition de lésions rénales dans les modèles expérimentaux de néphrectomie partielle chez le rat (KASISKE *et al.* [108], KASISKE *et al.* [109]). Dans le cas du chien, la perte de la fonction rénale lors de modèles expérimentaux est corrélée à la fois à la triglycéridémie ($r^2=0,49$, $P = 0,012$) et à la cholestérolémie ($r^2=0,48$, $P = 0,013$) (BROWN [32]).

L'effet bénéfique des médicaments hypolipémiants sur la fonction rénale du rat néphrectomisé aux cinq sixièmes s'exerce sans modification significative des pressions glomérulaires et systémiques. Leur mode d'action dans le cas présent semble donc indépendant de l'hémodynamique glomérulaire. En outre, cet effet semble plus étroitement corrélé au contrôle de la cholestérolémie qu'à celui de la triglycéridémie (KASISKE *et al.* [108], KASISKE *et al.* [109]). Cependant, d'autres modèles de syndrome néphrotique ou d'hypertension induite chez le rat montrent que l'hypercholestérolémie s'accompagne d'un accroissement de la résistance vasculaire rénale susceptible d'accroître l'hypertension glomérulaire (KEANE *et al.* [111]). Les effets vasculaires de l'hypercholestérolémie semblent liés à la modification de la production des eicosanoïdes. L'hypercholestérolémie augmente la production glomérulaire de TxA_2 et réduit la production de prostacyclines. Même si l'hypercholestérolémie peut entraîner une augmentation de la résistance glomérulaire dans certaines expériences, son effet délétère sur la fonction rénale reste encore inexpliqué. L'hypercholestérolémie semble favoriser l'accumulation des lipoprotéines dans la matrice mésangiale. Ces dépôts de lipoprotéines seraient constitués essentiellement à partir des LDL. Cette accumulation de LDL favorise leur oxydation, l'afflux de monocytes, l'accroissement de la matrice mésangiale et, finalement, la sclérose du glomérule (KEANE [110], STEVENSON et KAYSEN [177]).

b) Les oméga-3 réduisent l'hypercholestérolémie

L'apport d'AGPI de la série ω -3 chez des patients hyperlipidémiques entraîne une diminution importante du cholestérol total (PHILLIPSON *et al.* [153]). Cette diminution est principalement liée à celle des lipoprotéines VLDL. A l'opposé, l'apport d'oméga-6 provoque une augmentation des VLDL et du cholestérol plasmatique (HARRIS *et al.* [94]). L'origine

de cet effet des oméga-3 sur les lipoprotéines plasmatiques n'a pas encore été déterminée. La diminution du cholestérol par les ω -3 pourrait être due à un accroissement de l'excrétion fécale des stérols ainsi qu'à la diminution de la synthèse hépatique des VLDL, des triglycérides et des apoprotéines B (HARRIS *et al.* [94], NEUMAYER *et al.* [143]). Il faut noter que, chez l'homme, un apport d'oméga-3 est également susceptible d'accroître les LDL. Leur augmentation est proportionnelle à la dose d'oméga-3 apportée. On suspecte les LDL et les apoprotéines B de favoriser l'athérosclérose humaine et l'insuffisance rénale chronique (SAMUELSSON O *et al.* [167]).

Paramètres	Groupe ω -6	Groupe témoin	Groupe ω -3
Triglycérides (mg/dl)	52,8 $\pm$ 5,6	45,4 $\pm$ 5,8	45,3 $\pm$ 5,7
Cholestérol total (mg/dl)	211 $\pm$ 18	222 $\pm$ 23	215 $\pm$ 16
HDL (mg/dl)	156 $\pm$ 9	168 $\pm$ 11	155 $\pm$ 7
Ratio HDL/Cholestérol total	0,75 $\pm$ 0,03	0,77 $\pm$ 0,02	0,73 $\pm$ 0,04
GFR (ml/min/kg)	1,24 $\pm$ 0,17	1,21 $\pm$ 0,21	1,22 $\pm$ 0,20
Créatininémie (mg/dl)	3,0 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,4
Urémie (mg/dl)	50,0 $\pm$ 9,6	61,0 $\pm$ 9,5	59,5 $\pm$ 10,9
Ratio protéinurie/créatininurie	0,31 $\pm$ 0,07	0,24 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,02

TABLEAU V : Paramètres sanguins lipidiques au début de l'essai diététique, 2 mois après la néphrectomie partielle (moyenne $\pm$ 1,96 σ) d'après BROWN *et al.* [35].

L'apport d'oméga-3 chez 8 chiennes Beagles se traduit par une diminution significative de la cholestérolémie (NEUMAYER *et al.* [143]). BROWN *et al.* [35] ont étudié les effets de la complémentation en AGPI sur des chiens néphrectomisés. Ils comparent les

effets d'un régime enrichi en ω -3 (huile de poisson) à ceux d'un régime enrichi en ω -6 (huile de carthame) et à ceux d'un régime enrichi en acides gras saturés (suif de boeuf) pendant 20 mois. Lors de cette étude, ils constatent que la néphrectomie aux quinze seizièmes induit l'apparition d'une hypercholestérolémie tout au long de l'étude. Le régime enrichi en ω -3 réduit la cholestérolémie de façon significative dès le deuxième mois. La valeur globale moyenne de la cholestérolémie du groupe ω -3 pendant l'essai diététique était significativement plus basse que celles du groupe ω -6 et du groupe témoin (tableaux V et VI). BROWN *et al.* [35] constatent également que, dans le groupe complémenté en ω -6, il existe une corrélation négative entre la cholestérolémie et la fonction rénale estimée par la clairance de la créatinine. Une seconde étude de la même équipe focalisant sur les modifications précoces suite à la néphrectomie confirme l'effet hypolipidémiant des AGPI de la série ω -3 deux mois après l'instauration du régime et avant l'apparition d'une détérioration progressive de la fonction rénale (BROWN *et al.* [37]).

Paramètres	Groupe ω -6	Groupe témoin	Groupe ω -3
Triglycérides (mg/dl)	40,8 $\pm$ 5,0	44,7 $\pm$ 5,6	32,5 $\pm$ 3,7 * ⁺
Cholestérol total (mg/dl)	297 $\pm$ 32	298 $\pm$ 20	227 $\pm$ 31 * ⁺
HDL (mg/dl)	215 $\pm$ 16	224 $\pm$ 12	153 $\pm$ 10 * ⁺
Ratio HDL/Cholestérol total	0,75 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,03	0,72 $\pm$ 0,06

* indique une différence significative par rapport au groupe ω -6 avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%. ⁺ indique une différence significative par rapport au groupe contrôle avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%

TABLEAU VI : Valeurs moyennes pour les paramètres sanguins lipidiques pendant les 20 mois de l'essai diététique (moyenne $\pm$ 1,96 σ) d'après BROWN *et al.* [35].

3) L'apport d'oméga-3 réduit l'hypertriglycémie

Plusieurs études chez l'homme ont montré que l'apport d'oméga-3 chez les patients présentant une hypertriglycémie réduit celle-ci de 53 à 79 % (HARRIS *et al.* [94], NESTEL *et al.* [142], PHILLIPSON *et al.* [153]). HARRIS *et al.* [94] constatent que la dose

la plus faible (4.5 g d'ω-3 sous la forme de 15 ml d'huile de poisson) suffit à obtenir le même effet qu'avec des doses plus élevées. L'apport d'oméga-3 réduit également la triglycéridémie chez des volontaires sains de 38 % et de 47 % (PHILLIPSON *et al.* [153], MORTENSEN *et al.* [132]). Les oméga-3 réduisent la triglycéridémie en inhibant la synthèse hépatique des triglycérides des VLDL. SEPLOWITZ *et al.* [172] ont mis en évidence que la triglycéridémie ($r = 0,56$, $P < 0,01$) et, plus particulièrement, la chylomicronémie ($r = 0,98$, $P < 0,001$) sont corrélées à la viscosité sanguine chez l'homme. La réduction de la triglycéridémie par les oméga-3 est donc susceptible d'améliorer la fluidité du sang.

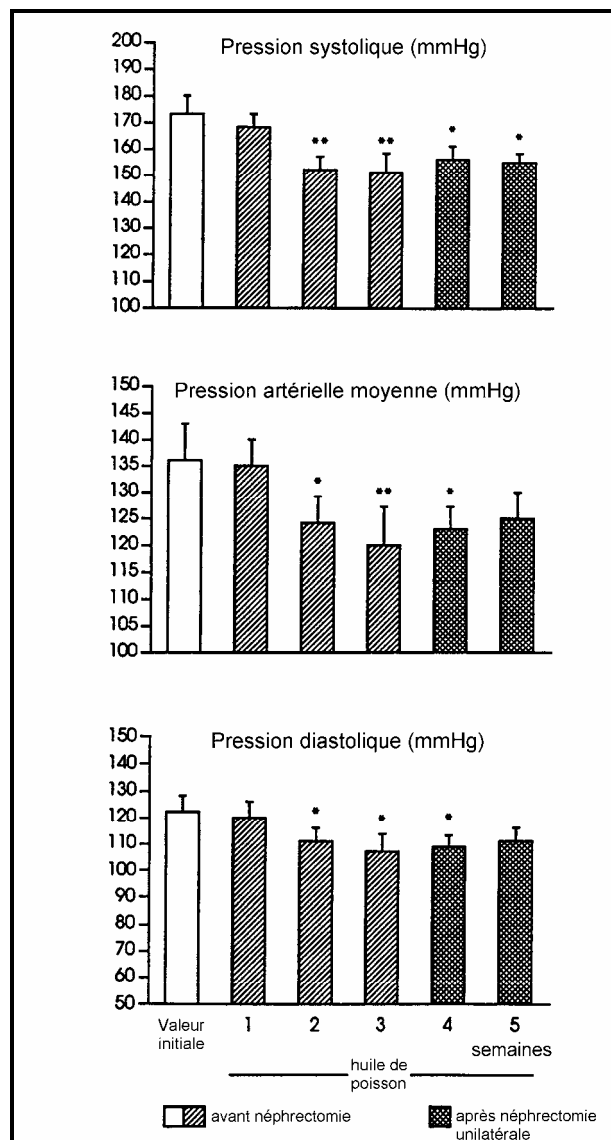
Comme pour la cholestérolémie, l'apport d'oméga-3 chez le chien réduit significativement la triglycéridémie (NEUMAYER *et al.* [143]). Les études de BROWN *et al.* [35] et de BROWN *et al.* [37] montrent que l'apport d'oméga-3 chez le chien néphrectomisé réduit significativement les concentrations sanguines de triglycérides par rapport à un régime riche en graisses saturées ou en oméga-6 (tableau VI). BROWN *et al.* [37] estiment que les effets hypolipidémiants des oméga-3 pourraient avoir un caractère rénoprotecteur chez le chien.

B. Actions hémodynamiques des oméga-3 et des oméga-6

1) Les oméga-3 réduisent-ils la tension artérielle ?

Quand la fonction rénale se détériore, il se développe une hypertension systémique et glomérulaire. L'hypertension peut être la cause ou la conséquence de dommages rénaux. Chez l'homme, lors d'insuffisance rénale provoquée par l'hypertension, il existe un lien direct entre la sévérité de l'hypertension et l'aggravation de l'insuffisance rénale (ALVESTRAND *et al.* [3]). Plusieurs études chez l'homme ont rapporté un effet hypotenseur des oméga-3 (APPEL *et al.* [5], MORTENSEN *et al.* [132], RADACK *et al.* [156]). L'origine de cet effet n'est pas encore clairement établie. Il pourrait résulter de changements dans les prostanoïdes produits par les oméga-3 et de modifications de la viscosité sanguine (DE CATERINA *et al.* [60]). En effet, les oméga-3 entraînent une réduction de prostaglandines de la série 2 telles que la $\text{PGF}_{2\alpha}$, la PGE_2 et la PGI_2 . Cette réduction est compensée par une augmentation des prostaglandines de la série 3. Ainsi, la $\text{PGF}_{3\alpha}$ vient remplacer la $\text{PGF}_{2\alpha}$ tout en présentant une activité vasoconstrictrice moindre (DE CATERINA *et al.* [60]). De la même façon, la PGH_2 et le TXA_2 sont remplacés par la PGH_3 et le TXA_3 qui ne présentent qu'une faible activité vasoconstrictrice. Les PGI_2 et PGI_3 exercent des effets vasodilatateurs similaires. Ainsi, d'un point de vue global, il semblerait que la formation des prostanoïdes de la série 3 favorise la

dilatation des vaisseaux sanguins.



La valeur initiale correspond à la mesure avant la mise en place du régime enrichi en ω -3. Les trois paramètres mesurés décroissent de façon significative dès la deuxième semaine (* probabilité d'erreur inférieur à 5%, ** probabilité d'erreur inférieur à 1%).

Figure 32 : Pression artérielle moyenne, systolique et diastolique de chiens recevant des oméga-3 sous forme d'huile de poisson d'après NEUMAYER *et al.* [143]

L'expérience de BROWN *et al.* [37] où la pression artérielle a été mesurée n'a pas mis en évidence de différence significative. Il faut noter cependant que la mise au point et l'usage de méthodes de mesures de la pression artérielle chez le chien sont assez récents

(CHETBOUL [49]). Il n'existe donc que peu d'études sur les oméga-3 incluant la mesure de la pression artérielle. La méthodologie de la mesure de la pression artérielle chez le chien et la mise au point de valeurs de référence restent encore des éléments à affiner. Cependant, NEUMAYER *et al.* [143] ont mis en évidence une diminution de la pression artérielle moyenne, systolique et diastolique sur 8 chiennes de race Beagle suite à l'apport d'oméga-3 (figure 32). L'hypertension artérielle chez le chien peut faire suite, comme dans le cas de l'homme, à une affection rénale. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de données concernant les conséquences de l'hypertension artérielle essentielle sur la fonction rénale du chien.

2) Effets des oméga-3 et des oméga-6 sur l'hémodynamique rénale

a) Accroissement du taux de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal par les oméga-3

SCHMITZ *et al.* [171] montrent que, chez les rats normaux, la supplémentation en oméga-3 provoque un accroissement de 35 % du SNGFR et un accroissement de 66 % du SNPF et, par voie de conséquence, une réduction de la fraction filtrée. Ces modifications interviennent sans changement significatif de la taille des glomérules, de la pression capillaire glomérulaire P_{GC} et du coefficient de filtration K_f . Cependant, la manipulation considérée porte sur des sujets ne présentant pas de défaillance rénale ou d'hypertension glomérulaire. Les augmentations du SNGFR et du SNPF sont liées à une diminution significative de 37 % de la résistance de l'artériole efférente. DUSING *et al.* [70] retrouvent des effets comparables chez l'homme avec des augmentations du taux de filtration glomérulaire (GFR) et du débit sanguin rénal (RPF).

Trois phénomènes pourraient participer aux effets glomérulaires des oméga-3 (SCHMITZ *et al.* [171]). Premièrement, l'apport d'oméga-3 est susceptible d'accroître la production des eicosanoïdes vasodilatateurs et d'inhiber celle des eicosanoïdes vasoconstrictrices. Deuxièmement, la supplémentation en oméga-3 pourrait altérer la résistance des vaisseaux sanguins rénaux en atténuant la réactivité vasculaire à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II. Le mécanisme par lequel les oméga-3 antagonisent les effets de l'angiotensine II reste indéterminé. Troisièmement, les oméga-3 réduisent la viscosité sanguine, ce qui pourrait contribuer à la diminution de la résistance vasculaire. Cependant, la réduction générale de la viscosité sanguine ne peut expliquer à elle seule que l'apport d'oméga-3 réduise la résistance vasculaire des seules artérioles efférentes.

b) Les oméga-3 réduisent l'hypertension glomérulaire chez le chien.

Paramètres	Groupe ω-6	Groupe témoin	Groupe ω-3
SNGFR (nl/min)	182 ± 29	178 ± 16	169 ± 21
P _{GC} (mm Hg)	80,2 ± 1,6	72,3 ± 2,2 *	72,8 ± 1,9 *
PFEm (mm Hg)	31,3 ± 1,6	24,0 ± 1,4 *	26,2 ± 1,7 *
K _f (ml/min/mm Hg)	4,91 ± 0,64	5,97 ± 0,35	5,51 ± 0,89
R _A (mm Hg/min/nl)	0,0367 ± 0,0060	0,0469 ± 0,0095	0,0448 ± 0,0091
R _E (mm Hg/min/nl)	0,0909 ± 0,0119	0,0854 ± 0,0091	0,0655 ± 0,0136
R _A /R _E	0,410 ± 0,055	0,539 ± 0,068	0,670 ± 0,061 *
Fraction filtrée (%)	29,8 ± 1,5	31,7 ± 2,5	23,5 ± 2,1 * ⁺

* indique une différence significative par rapport au groupe ω-6 avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%. ⁺ indique une différence significative par rapport au groupe contrôle avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%. Les données sont exprimées par la valeur moyenne ± 1,96 σ.

TABLEAU VII : Paramètres glomérulaires obtenus pendant des études de microchirurgie chez des chiens néphrectomisés et soumis à des régimes enrichis en huile de carthame (groupe ω-6), en graisses animales saturés (groupe contrôle) ou en huile de poisson (groupe ω-3) d'après BROWN *et al.* [37].

Après une néphrectomie chez le chien, les néphrons restants présentent une hypertrophie et une hypertension du glomérule (BROWN *et al.* [42], BROWN *et al.* [43]). Bien que les rôles de ces changements dans l'insuffisance rénale chronique demandent encore à être clarifiés, les traitements qui réduisent l'importance de l'hypertension glomérulaire ont montré leurs effets bénéfiques sur des chiens présentant un diabète expérimentalement induit (BROWN *et al.* [45], GABER *et al.* [84]). Les résultats de microchirurgie de BROWN *et al.* [37] montrent une différence significative de la pression capillaire glomérulaire P_{GC} entre les chiens soumis à un régime enrichi en oméga-6 et ceux soumis à des oméga-3 ou à un régime standard. L'apport d'oméga-6 aggrave l'hypertension glomérulaire. Ils notent également une

tendance à la réduction de la résistance de l'artériole afférente R_A dans le cas des oméga-6 et une tendance à la réduction de la résistance de l'artériole efférente R_E dans le cas des oméga-3. Ces deux tendances conduisent à une différence significative du rapport R_A/R_E (tableau VII). Conformément aux résultats obtenus pour ce dernier, BROWN *et al.* [37] déterminent que la fraction filtrée est significativement réduite lors de l'apport d'oméga-3.

Il semble donc que l'apport d'oméga-6 chez le chien néphrectomisé favorise la vasodilatation de l'artériole afférente permettant ainsi la transmission de pressions élevées dans les capillaires glomérulaires et provoquant l'apparition d'une hypertension et d'une hypertrophie glomérulaires préjudiciables à la fonction rénale (BROWN *et al.* [35], BROWN *et al.* [37]). Les oméga-3 semblent favoriser la vasodilatation de l'artériole efférente et ne pas induire d'augmentation de la pression glomérulaire.

C. Influence des oméga-3 et des oméga-6 sur la filtration glomérulaire

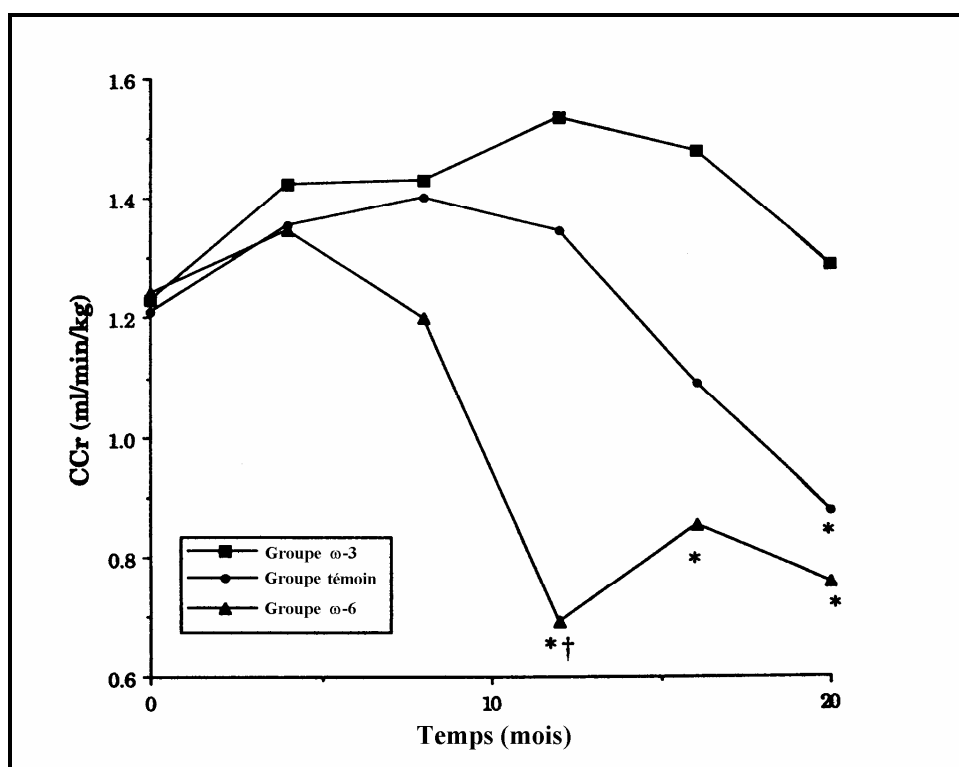
Paramètres	Groupe ω -6	Groupe témoin	Groupe ω -3
GFR (ml/min/kg)	0,89 $\pm$ 0,18	1,21 $\pm$ 0,18 *	1,43 $\pm$ 0,20 *
Créatinémie (mg/dl)	3,48 $\pm$ 0,74	3,01 $\pm$ 0,37 *	2,29 $\pm$ 0,27 * ⁺
Urémie	68,9 $\pm$ 11,1	41,5 $\pm$ 5,1 *	37,4 $\pm$ 4,5 *
Ratio protéinurie/créatininurie	2,55 $\pm$ 0,79	1,76 $\pm$ 0,68	0,60 $\pm$ 0,24 * ⁺

* indique une différence significative par rapport au groupe ω -6 avec une probabilité d'erreur inférieur à 5%. ⁺ indique une différence significative par rapport au groupe contrôle avec une probabilité d'erreur inférieur à 5%. Les données sont exprimées par la valeur moyenne $\pm$ 1,96 σ .

TABLEAU VIII : Valeurs moyennes pour les paramètres systémiques et rénaux pendant les 20 mois de l'essai diététique (moyenne $\pm$ 1,96 σ) d'après BROWN *et al.* [35].

BROWN *et al.* [35] ont montré que les chiens néphrectomisés aux quinze seizièmes soumis à un régime enrichi en oméga-3 présentent une meilleure fonction rénale que ceux soumis à un régime standard ou ceux soumis à un régime enrichi en oméga-6. En effet, la créatinémie et l'urémie du groupe ω -3 sont significativement réduites (tableau VIII). Le taux

de filtration glomérulaire du groupe ω -3 est significativement augmenté par rapport à celui du groupe ω -6. Ils constatent également que la clairance de la créatinine du groupe ω -6 est significativement diminué par rapport au groupe contrôle et au groupe ω -3 au douzième mois de l'essai diététique et par rapport au groupe ω -3 aux seizième et vingtième mois de l'essai (figure 33). Au moment de la formation des groupes, deux mois après la néphrectomie, il n'y avait pas de différence entre les groupes pour la créatininémie, l'urémie, le ratio protéinurie/créatininurie et le taux de filtration glomérulaire. Les valeurs pour la clairance de la créatinine à l'initiation de l'essai diététique étaient approximativement 70% inférieures à la valeur de référence de $4,08 \pm 0,50$ ml/min/kg (BROWN *et al.* [35]).



CCr : clairance de la créatinine. * indique une différence significative par rapport au groupe ω -3 avec une probabilité d'erreur inférieur à 5%. + indique une différence significative par rapport au groupe contrôle avec une probabilité d'erreur inférieur à 5%.

FIGURE 33 : Mesures en série de la clairance de la créatinine chez des chiens soumis à un régime de base complété avec 15 % d'huile de poisson (groupe ω -3, n = 7), avec de la graisse de bœuf (groupe témoin, n = 7) ou avec de l'huile de carthame (groupe ω -6, n = 7) d'après BROWN *et al.* [35].

A la fin de l'essai diététique, la clairance de la créatinine du groupe ω -6 ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg) a diminué de façon significative de $43 \pm 16,9$ % par rapport à sa valeur au début de l'essai. A contrario, la clairance de la créatinine du groupe ω -3 augmente au cours de l'expérience de $11,4 \pm 7,5$ %. Cependant, en étudiant les modifications précoces du rein chez des chiens néphrectomisés aux onze douzièmes, BROWN *et al.* [37] ne parviennent pas à mettre en évidence de différence significative au niveau du taux de filtration néphronique individuelle (SNGFR) entre le groupe témoin, le groupe ω -3 et le groupe ω -6. La réduction du GFR observée dans le groupe ω -6 pourrait donc être liée soit à une diminution ultérieure du SNGFR dans l'évolution de l'insuffisance rénale soit à une diminution du nombre de glomérules fonctionnels. La perte de glomérules pourrait être liée à des remaniements provoqués par l'hypertension et l'hypertrophie glomérulaires observées dans le groupe ω -6 par BROWN *et al.* [37].

D. Effets des oméga-3 sur la viscosité sanguine et l'hémostase

1) Augmentation de la déformabilité des érythrocytes

Les hommes souffrant d'insuffisance rénale présentent fréquemment un état d'hyperviscosité du plasma et une viscosité accrue des érythrocytes attribuables à une plus grande rigidité des membranes cellulaires (DE CATERINA *et al.* [60], PLOTNICK [154]). Les oméga-3 incorporés dans ces dernières favorisent l'espacement des phospholipides membranaires et une plus grande fluidité de la bicouche lipidique. On peut donc raisonnablement penser qu'ils favorisent la déformabilité des cellules et, plus particulièrement, des érythrocytes. Cependant, cette action des oméga-3 reste essentiellement théorique et trop peu étayée chez le chien.

2) Diminution de la viscosité sanguine

Nous avons évoqué précédemment que la viscosité sanguine est corrélée à la triglycéridémie et la chylomicronémie (SELOWITZ *et al.* [172]). Les chylomicrons et, dans une moindre mesure, les VLDL, en raison de la taille des particules et des interactions entre elles, accroissent la viscosité du plasma ainsi que celle du sang total. Dans la microcirculation des réseaux capillaires où l'hématocrite est plus bas que dans le sang veineux, l'influence de la viscosité du plasma sur celle du sang est accrue. SAHARIA *et al.* [162] ont montré que l'accroissement de la viscosité par l'apport de chylomicrons dans le pancréas du chien provoque l'apparition d'une pancréatite. Cette étude suggère qu'un état d'hyperviscosité

sanguine est susceptible d'initier des réactions inflammatoires. Il a été proposé que l'accroissement de la viscosité sanguine puisse être à l'origine d'une protéinurie et d'une perméabilité vasculaire accrue (DE CATERINA *et al.* [60]).

Il a été montré que, chez l'homme, l'apport d'oméga-3 réduit la viscosité du sang total par une réduction des triglycérides et des VLDL (CLARK *et al.* [50], HARRIS *et al.* [94]). Des effets similaires ont été retrouvés chez le chien néphrectomisé et recevant des oméga-3. BROWN *et al.* [37] ont effectivement montré à deux reprises une réduction de la triglycéridémie et du cholestérol total sans modification notable du pourcentage des HDL dans le cholestérol total (tableau VI, tableau IX). Cette réduction est donc susceptible d'influer sur la viscosité sanguine du chien. Cependant, aucune étude n'a déterminé les corrélations entre ces paramètres et la viscosité sanguine.

Paramètres	Groupe ω -6	Groupe témoin	Groupe ω -3
Triglycérides (mg/dl)	42,0 $\pm$ 3,5	49,5 $\pm$ 3,9	34,5 $\pm$ 4,2 ⁺
Cholestérol total (mg/dl)	227 $\pm$ 18	257 $\pm$ 28	192 $\pm$ 9 ⁺
HDL (mg/dl)	201 $\pm$ 17	192 $\pm$ 10	165 $\pm$ 9
HDL/Cholestérol total	0,86 $\pm$ 0,01	0,77 $\pm$ 0,05	0,86 $\pm$ 0,01

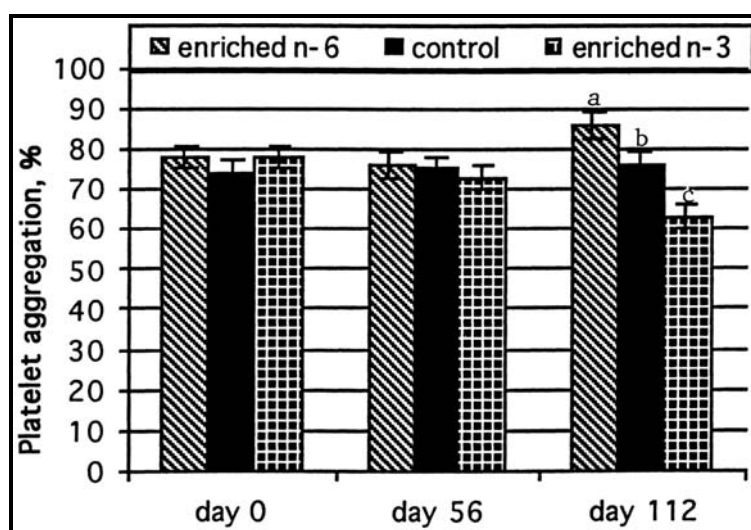
⁺ indique une différence significative par rapport au groupe contrôle avec une probabilité d'erreur inférieure à 5%. Les données sont exprimées par la valeur moyenne $\pm$ 1,96 σ .

TABLEAU IX : Paramètres sanguins lipidiques chez le chien néphrectomisé à la fin d'un essai diététique de 10 semaines d'après BROWN *et al.* [37]

3) Diminution de l'agrégation plaquettaire

HALL *et al.* [91] ont obtenu des résultats intéressants sur des patients souffrant d'un syndrome néphrotique et recevant une supplémentation en oméga-3. Le syndrome néphrotique est à l'origine d'un état d'hyperagrégabilité plaquettaire. HALL *et al.* [91] relèvent une diminution significative de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et une tendance similaire chez 4 patients sur 7 de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. L'étude de SAKER *et al.* [163] chez le chat montre que l'apport d'oméga-3 accroît le temps de saignement et diminue le pourcentage d'agrégation plaquettaire. A l'opposé, la complémentation en oméga-6 augmente le pourcentage d'agrégation plaquettaire

(figure 34). Il semble donc que le ratio ω -6/ ω -3 influe sur l'agrégation plaquettaire. Au fur et à mesure que la quantité d'oméga-6 diminue dans la ration, il y aura moins d'acide arachidonique incorporé aux membranes des plaquettes et, donc, moins d'acide arachidonique disponible pour la formation d'un facteur agrégeant, le thromboxane A_2 . L'apport d'oméga-3 conduit donc à une diminution du thromboxane A_2 et, probablement, à une augmentation du thromboxane A_3 . Cette dernière ne présente qu'un faible caractère agrégeant. Enfin, il semblerait que les oméga-3 diminuent l'activation des plaquettes par le fibrinogène et même qu'ils soient susceptibles de réduire la concentration sanguine du fibrinogène. Ces actions pourraient donc concourir à la diminution de l'agrégation plaquettaire (SAKER *et al.* [163]).



Les plaquettes furent collectées depuis le sang périphérique de chats recevant un régime standard (control, ratio ω -6/ ω -3 = 12), enrichi en oméga-3 (enriched n-3, ratio ω -6/ ω -3 = 1,3) ou enrichi en oméga-6 (enriched n-6, ratio ω -6/ ω -3 = 25). Les lettres a, b et c indiquent une différence significative avec une probabilité d'erreur inférieure à 5% par rapport aux valeurs initiales.

FIGURE 34 : Agrégation maximale du plasma contenant les plaquettes stimulée par 50 μ mol/l d'ADP d'après SAKER *et al.* [163].

L'étude de BOUDREAUX *et al.* [22] n'a pas permis de mettre en évidence des effets similaires chez le chien. Cependant, les résultats obtenus manquent d'homogénéité et ne permettent aucune conclusion. Il est possible que la durée de l'expérience de 12 semaines n'ait pas été suffisante dans le cas du chien. En outre, le nombre de sujets reste faible avec 5 groupes de 6 chiens. Enfin, les ratios ω -6/ ω -3 appliqués aux différents groupes s'échelonnent de 5 à 100. Il aurait pu être utile d'appliquer des ratios plus bas comme celui de 1,3 utilisé par

SAKER *et al.* [163] un an plus tard. L'expérience de BOUDREAUX *et al.* [22] a cependant le mérite de montrer que l'utilisation de ratio ω -6/ ω -3 de 5 à 10 ne présente que de faibles risques de promouvoir une tendance au saignement. NEUMAYER *et al.* [143] reprennent l'hypothèse d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire par les oméga-3 chez le chien. Ils constatent que l'apport d'oméga-3 diminue significativement les concentrations de calcium dans le cytosol des plaquettes. Or, l'agrégation induite par les thromboxanes est associée à une augmentation du calcium cytosolique. Il est donc possible que les faibles concentrations de calcium cytosolique constatées soient, d'une certaine façon, liées à une diminution des thromboxanes ou de leurs effets. Les oméga-3 pourraient donc diminuer l'agrégation plaquettaire par plusieurs effets dont la diminution du thromboxane A₂ et la synthèse du thromboxane A₃ faiblement agrégeante. La diminution de l'agrégation plaquettaire a pour effet de diminuer la mobilisation des agents de l'inflammation intervenant à la suite.

E. Modulation de l'inflammation par les oméga-3.

1) Les oméga-3 réduisent les effets proinflammatoires des thromboxanes

Nous avons précédemment évoqué que l'apport d'oméga-3 modifie le profil des eicosanoïdes formés (troisième partie, paragraphe I-A-1). Ainsi, NEUMAYER *et al.* [143] montrent que des chiennes néphrectomisées excrètent moins de TXB₂ (métabolite stable de TXA₂), de PGE₂ et de 6-keto PGF_{1 α} (métabolite stable de PGI₂) dans les urines du rein restant si elles ont reçu, au préalable, une supplémentation d'huile de poisson. En outre, si ces chiennes sont soumises à une ischémie du rein restant pendant 120 minutes, on constate chez le groupe témoin une augmentation de l'excrétion urinaire des 3 eicosanoïdes considérés pendant les 3 jours suivants et une chute du taux de filtration glomérulaire. Le lot recevant un apport d'oméga-3 ne présente pas de telles variations. Il semble donc que la supplémentation en huile de poisson préserve le rein du chien des effets de l'ischémie. Le mécanisme n'est pas encore complètement élucidé. Outre un effet favorable des oméga-3 sur le profil lipidique, il est possible d'envisager une participation des thromboxanes à cet effet protecteur. GRAUER *et al.* [87] ont montré que l'inhibition de la synthèse des thromboxanes chez le chien peut protéger le rein des effets toxiques de la gentamicine. Dans le cas d'une supplémentation en oméga-3, la synthèse des TXA₂ est diminuée au profit de celle des TXA₃ qui présentent une faible activité vasoconstrictrice et agrégeante. L'apport d'oméga-3 est donc susceptible de réduire l'activité des plaquettes sanguines qui participent, dans le cadre d'une interaction avec les leucocytes, à la réaction inflammatoire (LEFKOWITH et KLAHR [116]).

2) Les oméga-3 réduisent la synthèse des cytokines, vecteurs de l'inflammation

Il a été montré chez l'homme que l'apport d'oméga-3 réduit la synthèse des cytokines IL-1 et TNF_α par les monocytes sanguins (ENDRES *et al.* [72]). L'interleukine 1 module de nombreux processus glomérulaires. Elle promeut l'extension de la matrice mésangiale, la synthèse de collagène par les cellules épithéliales glomérulaires et stimule la prolifération des cellules endothéliales. Enfin, l'IL-1 et le TNF_α produits par les leucocytes jouent un rôle important dans la croissance et la différenciation des lymphocytes stimulés par un antigène. Ainsi, ces cytokines n'agissent pas seulement sur la phase aiguë de la réaction immunitaire mais temporisent également l'expansion de la matrice mésangiale observée lors de lésions glomérulaires. Le lien reliant les oméga-3 et la production de ces cytokines reste encore à établir ainsi que la confirmation de phénomènes similaires chez le chien.

3) Diminution du chimiotactisme et de l'adhésion leucocytaire

L'apport d'AGPI de type n-3 mène à des altérations marquées de la synthèse du leucotriène B₄. LEE *et al.* [113] ont montré que les oméga-3 réduisent la synthèse de LTB₄ par les monocytes de 58 %, inhibent le chimiotactisme des leucocytes neutrophiles d'environ 70 % et empêchent leur adhésion aux cellules endothéliales. SCHMIDT *et al.* [170] ont également constaté l'inhibition du chimiotactisme des monocytes et des leucocytes neutrophiles par l'apport d'oméga-3. Nous avons précédemment évoqué que l'apport d'oméga-3 accroît la synthèse des leucotriènes de la série 5 (VAUGHN et REINHART [185]). Le leucotriène B₅ remplit les mêmes fonctions que le leucotriène B₄. Selon LOGAS *et al.* [118], l'activité du leucotriène B₅ est de l'ordre de 3 à 10 % de celle du leucotriène B₄. D'après LEE *et al.* [114], le LTB₅ dispose d'environ un huitième des capacités chimiotactiques et un vingtième des capacités agrégantes du LTB₄. Le LTB₅ induira donc une plus faible réaction inflammatoire par une mobilisation moindre de ses effecteurs. En outre, le LTA₅ inhibe la formation de leucotriènes B en se liant à la LTA-époxyde-hydrolase (NATHANIEL *et al.* [134]). VAUGHN et REINHART [185] estiment que, chez le chien, il faut au moins une diminution du LTB₄ de 50 % dans les tissus pour induire un effet sur la réponse inflammatoire. Cette diminution est obtenue, dans le cas de leur expérience, pour des ratios ω -6/ ω -3 de 5 et 10.

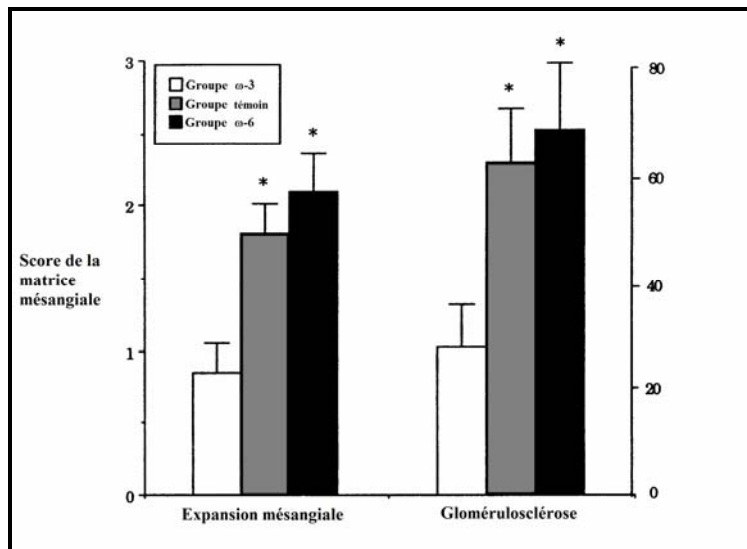
F. L'apport d'oméga-3 pourrait préserver les structures et les fonctions rénales lors d'IRC.

1) Bilan des études chez l'homme

Diverses études chez l'homme ont étudié l'influence d'une supplémentation en oméga-3 sur les maladies inflammatoires chroniques du rein. Le recours aux huiles de poisson pour prévenir les effets néphrotoxiques de la cyclosporine sur des patients récemment transplantés semble présenter de nombreux effets bénéfiques (DE CATERINA *et al.* [60], DONADIO [66], LEFKOWITH et KLAHR [116]). Parmi ceux-ci, on peut noter une amélioration de la fonction rénale par l'accroissement de la clairance de la créatinine, du taux de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal. La supplémentation en oméga-3 diminue aussi l'incidence des rejets lors de transplantation rénale (VAN DER HEIDE *et al.* [183]). Lors de glomérulonéphrite à immunoglobuline A, DONADIO *et al.* [67] ont montré que l'apport d'oméga-3 réduit la protéinurie, préserve la valeur de la créatininémie et accroît le taux de survie des patients au bout de 4 ans. Les auteurs concluent donc que les oméga-3 ralentissent la perte de la fonction rénale lors de glomérulonéphrite à Ig A. En revanche, la supplémentation en oméga-3 sur des patients atteints de lupus érythémateux disséminé n'a pas permis de mettre en évidence d'effet significatif sur le fonctionnement rénal (CLARK *et al.* [50]). DE CATERINA *et al.* [59] ont montré que les oméga-3 diminuent la protéinurie chez des patients atteints de glomérulonéphrite chronique. Il semble qu'il puisse exister dans ce cas un bénéfice thérapeutique à leur utilisation.

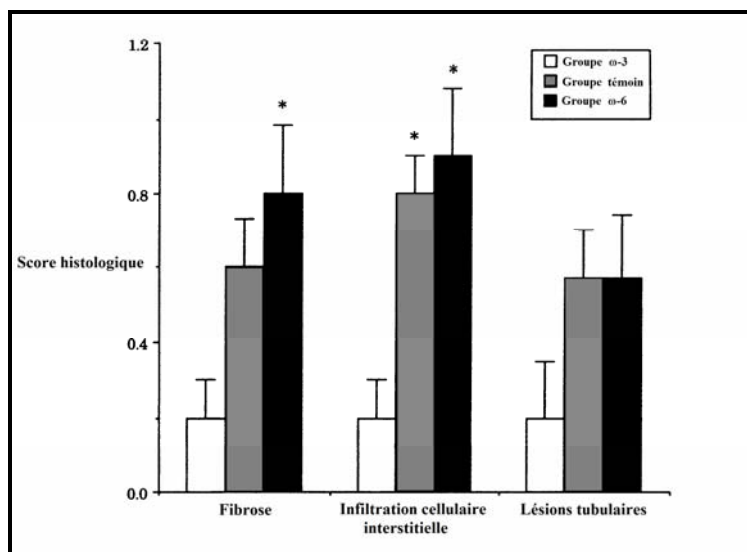
2) Les oméga-3 diminuent les lésions rénales du chien néphrectomisé

BROWN *et al.* [35] ont étudié les effets à long terme d'une complémentation en oméga-3 sur l'évolution des lésions rénales lors de néphrectomie chez le chien. La protéinurie, évaluée par le ratio protéinurie/créatinurie, est significativement réduite lors d'une supplémentation en oméga-3 comparée à celles obtenus lors d'un apport d'oméga-6 ou de graisses saturées (tableau VIII). Les reins des chiens sont prélevés à la fin de l'essai diététique et leurs structures histologiques sont observés et notés pour évaluer l'intensité des lésions observées. Il n'est pas possible d'observer de différence significative entre le groupe ω -6 et le groupe témoin. En revanche, le groupe ω -3 présente une moindre expansion mésangiale, une plus faible prévalence de glomérulosclérose, une fibrose plus discrète et une infiltration cellulaire interstitielle modérée comparées aux autres groupes (figures 35 et 36).



Résultats des scores histologiques sur l'expansion de la matrice mésangiale et prévalence (%) de la glomérulosclérose à la fin de l'essai diététique. * indique une différence significative avec une probabilité d'erreur inférieure à 5% par rapport au groupe ω -3 pour le même paramètre.

FIGURE 35 : Lésions glomérulaires chez des chiens partiellement néphrectomisés consommant un régime standard supplémenté en huile de poisson (groupe ω -3), en graisses animales (groupe témoin) ou en huile de carthame (groupe ω -6) d'après BROWN *et al.* [35].



Score histologique des tissus rénaux à la fin de l'essai diététique. * indique une différence significative avec une probabilité d'erreur inférieure à 5% par rapport au groupe ω -3 pour le même paramètre.

FIGURE 36 : Lésions rénales chez des chiens partiellement néphrectomisés consommant un régime standard supplémenté en huile de poisson (groupe ω -3), en graisses animales (groupe témoin) ou en huile de carthame (groupe ω -6) d'après BROWN *et al.* [35].

Alors que tous les chiens du groupe oméga-3 parvinrent au terme de l'essai diététique, 4 chiens sur 7 du groupe oméga-6 et 1 chiens sur 7 du groupe témoin développèrent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 0,2 ml/min/kg) et furent euthanasiés. L'apport d'oméga-3 préserve donc les structures rénales dans le modèle expérimental de la néphrectomie aux quinze seizièmes chez le chien par rapport à un apport de graisses saturés ou un apport d'oméga-6. La supplémentation en oméga-3 accroît le taux de survie comparativement au groupe oméga-6.

II. Conduite à adopter pour le rationnement.

A. Pourquoi faudrait-il fournir un apport d'oméga-3 lors d'IRC ?

1) Que faut-il penser des résultats contradictoires dans les différentes espèces ?

Les études concernant l'effet des oméga 3 chez les rongeurs comme le rat et la souris présentent de grandes disparités quant aux résultats obtenus. Quelques uns tendraient même à montrer un effet délétère sur le rein. SPRECHER [176] rappelle que, de façon inattendue, les rats n'estérifient quasiment pas les AG de la série n-3. Par ailleurs, CLARK *et al.* [51] suggèrent que les effets néfastes observés soient liés à la peroxydation des lipides et à un apport insuffisant d'anti-oxydants.

En outre, l'étude hémodynamique de OKEN [146] montre que le rein du rat diffère grandement de ceux de l'homme et du chien. Ces deux derniers présentent une grande similarité dans leur réponse. Il n'est pas évident que les rats soient de bons modèles expérimentaux du fonctionnement rénal pour l'homme. On peut attendre une meilleure corrélation entre le chien et l'homme sur ce sujet. Les études chez l'homme et chez le chien montrent le plus généralement soit une absence d'effet soit un effet positif. La difficulté des études chez l'homme tient à la difficulté de méthodes de mesures invasives et, également, au contrôle du régime imposé aux sujets. La seule adjonction d'un supplément à base d'huile de poisson aux repas sera limitant pour l'interprétation des résultats. Il est nécessaire d'adapter l'ensemble du régime mis en place pour obtenir des conclusions fiables (GOODNIGHT *et al.* [86]). Mais cela implique de modifier les habitudes alimentaires des sujets et donc d'obtenir une bonne collaboration de leur part. En outre, les études croisées ont mis en évidence la difficulté à choisir un régime de référence. En effet, la comparaison de l'effet des oméga-3 par rapport à une supplémentation en huile d'olive a révélé que cette dernière n'était pas sans

effet, ce qui complique l'interprétation des résultats (CLARK *et al.* [50]).

Les études chez le chien restent encore trop parcellaires pour le moment. Cependant, des effets positifs ont été mis en évidence (BROWN *et al.* [35], BROWN *et al.* [37], NEUMAYER *et al.* [143]). Leur usage est couramment recommandé dans les maladies inflammatoires cutanées du chien.

2) Lutte contre l'hyperlipidémie

La supplémentation en huile de poisson chez le chien provoque une nette réduction de la triglycéridémie et de la cholestérolémie sans modifier de façon notable la proportion de HDL dans le cholestérol total. Les effets de l'hypercholestérolémie sur la progression de l'insuffisance rénale chronique n'ont pas encore été étudiés chez le chien. Cependant, BROWN *et al.* [38] ont montré qu'il existe une corrélation entre le degré de l'hypercholestérolémie et la perte de la fonction rénale dans le modèle de la néphrectomie partielle. L'hypercholestérolémie fait partie des premières modifications observées lors de défaillance rénale. Le dépôt de LDL et leur oxydation dans le rein pourraient activer des réactions inflammatoires préjudiciables amenant la destruction des structures rénales. Les oméga-3 pourraient donc prévenir l'apparition de lésions rénales ultérieures chez le chien insuffisant rénal chronique en empêchant l'accumulation de particules lipidiques dans les tissus. En outre, la réduction de l'hyperlipidémie par les oméga-3 entraîne très probablement une réduction de la viscosité sanguine. La diminution de la viscosité peut aider à une meilleure circulation dans les vaisseaux sanguins rénaux et réduire l'impact sur les tissus d'une hémodynamique rénale compromise.

3) Limitations des facteurs favorisant l'hypertension glomérulaire et maintien du débit sanguin rénal

L'apport d'oméga-6 chez le chien néphrectomisé induit l'apparition d'une hypertension et d'une hypertrophie glomérulaires (BROWN *et al.* [37]). Selon HOSTETTER *et al.* [104], l'hyperfiltration glomérulaire résultante est néfaste conduisant à la stimulation de facteurs proinflammatoires tels que l'hormone de croissance. Il s'ensuit des lésions mésangiales et vasculaires aboutissant à la glomérulosclérose et à la perte de néphrons supplémentaires. Les résultats de BROWN *et al.* [35] et de BROWN *et al.* [37] semblent étayer l'hypothèse d'HOSTETTER *et al.* [104] chez le chien. Ils constatent, en effet, que l'hypertension et l'hypertrophie glomérulaires lors de l'apport d'oméga-6 aboutissent ultérieurement à une diminution du taux de filtration glomérulaire et du taux de survie

comparativement à un apport d'oméga-3. Les oméga-6 paraissent induire une diminution de la résistance de l'artériole afférente alors que les oméga-3 semblent induire une diminution de la résistance de l'artériole efférente. Il est possible que ces deux effets distincts fassent intervenir les eicosanoïdes et l'hétérogénéité de leur synthèse dans le rein. En diminuant préférentiellement la résistance de l'artériole afférente sur celle de l'artériole efférente, les oméga-6 permettent la transmission de pressions élevées au glomérule. Les résultats de BROWN *et al.* [35] conduisent à déconseiller une supplémentation en oméga-6 lors d'IRC chez le chien. En diminuant préférentiellement la résistance de l'artériole efférente sur celle de l'artériole afférente, les oméga-3 accroissent le débit sanguin rénal au détriment de la fraction filtrée. Ils permettront d'éviter l'hypertension glomérulaire et, à plus long terme, de préserver les structures rénales.

4) Atténuation des réactions inflammatoires

NEUMAYER *et al.* [143] ont montré que l'apport d'oméga-3 chez le chien permettait d'éviter l'augmentation des TXB₂ et celle des PGE₂ observées lors d'ischémie rénale. En outre, les oméga-3 empêchent la chute du taux de filtration glomérulaire 48 heures après l'ischémie sans modifier le débit sanguin rénal. Ils permettent donc, dans cette situation, de préserver le néphron et sa fonction. BROWN *et al.* [37] montrent également que, lors de néphrectomie, la supplémentation en oméga-3 réduit la synthèse de TXB₂ et de PGE₂ et préserve la fonction rénale (BROWN *et al.* [35]). Les oméga-3 sont susceptibles d'influer sur l'intensité de la réaction inflammatoire. Cet effet reconnaît plusieurs origines possibles. L'effet hypolipidémiant des oméga-3 pourrait y jouer un rôle. La modulation de l'inflammation par les oméga-3 pourrait également faire intervenir une modification des eicosanoïdes formés avec une diminution de ceux produits à partir de l'acide arachidonique et une augmentation des dérivés de l'acide eicosapentaénoïque. Enfin, chez l'homme, il a été montré que les oméga-3 entraînent une réduction de la synthèse de cytokines comme l'interleukine 1 et le TNF α participant à la mobilisation des leucocytes et des monocytes. Les oméga-3 et leurs modalités d'action sur les processus inflammatoires soulèvent donc encore de nombreuses questions. Avec la chronicité, l'intensité de la réponse inflammatoire en tant que mécanisme de défense pour la réparation et la récupération des tissus lésés peut devenir inappropriée et mener à la perte de tissus supplémentaires (HIGGS *et al.* [101]) en particulier si l'élément stimulant de cette réponse inflammatoire persiste comme avec l'hypertension glomérulaire et l'hyperlipidémie lors d'IRC. Par un apport d'oméga-3, on espère pouvoir modérer les réactions inflammatoires et les lésions tissulaires qui en découlent.

B. Quantités et proportions envisageables dans la ration

1) Nature des oméga 3 apportés : acide alpha-linolénique ou acide eicosapentaénoïque ?

La plupart des études sur l'influence des oméga-3 ont été réalisées en utilisant de l'huile de poisson. Les huiles d'origine marine ont la particularité d'être très riche en AGPI à longue chaîne carbonée comme l'acide eicosapentaénoïque ou comme l'acide docosahexaénoïque. BAUER J. E. *et al.* [13] ont étudié la métabolisation de l'acide α -linolénique chez le chien par un apport d'huile de colza comparé à un apport d'huile de carthame. Ils constatent que la supplémentation avec de l'huile de colza accroît la teneur des lipides plasmatiques en ALA par 4 et en EPA par 3. En revanche, la teneur en DHA reste inchangée à la différence d'un apport en huile de poisson. Dans une autre étude, DUNBAR et BAUER [69] montrent que la $\Delta 6$ désaturase présente une plus grande affinité pour l'acide α -linolénique que pour l'acide linoléique et que la désaturation de l'oméga-3 est une réaction neuf fois plus rapide que celle de l'oméga-6. Il semble donc que l'apport d'oméga-3 sous la forme d'huile végétale conduise rapidement à la formation d'acide eicosapentaénoïque dont sont issues les prostaglandines et thromboxanes de la série 3 et les leucotriènes de la série 5. Cependant, la formation d'acide docosahexaénoïque chez le chien semble plus difficile et, pour l'essentiel, limitée aux structures neurologiques (BAUER J. E. *et al.* [13]). L'influence des oméga-3 lors d'IRC reposant essentiellement sur le rôle fondamental de l'acide eicosapentaénoïque, on peut penser que la faible formation d'acide docosahexaénoïque lors de complémentation en huile de colza ne sera pas préjudiciable à l'expression des effets des oméga-3.

2) Quel ratio ω -6/ ω -3 ?

D'après VAUGHN et REINHART [185], il faut au maximum un ratio ω -6/ ω -3 d'environ 10 pour voir un effet notable sur la formation des eicosanoïdes. Une étude rapporté par BAUER J.E. [12] sur des chiens souffrant d'IRC spontanée et soumis à un apport accru d'AGPI, selon un ratio ω -6/ ω -3 compris entre 25 et 5, n'a pas permis de mettre en évidence un effet sur l'évolution de la fonction rénale. Les expériences de BROWN *et al.* [35] et de BROWN *et al.* [37] utilisent une supplémentation par l'huile de poisson. Si le ratio exact n'est pas communiqué, on peut l'estimer à environ 0,2 (BROWN *et al.* [36]). S'il n'est pas encore possible de prévoir le profil en AGPI d'un chien en fonction de l'apport d'AGPI de la ration, certains auteurs commencent à s'intéresser à ce sujet (BAUER J. E. *et al.* [14]). Cependant, les différentes études tendent à montrer qu'un apport d'oméga-3 selon un ratio ω -6/ ω -3

supérieur ou égal à 5 n'est pas satisfaisant. Il faudra donc viser un ratio compris entre 0,2 et 4 en fonction de la source d'oméga-3 disponible.

3) Quantité d'oméga-3 à apporter

L'expérience menée par BROWN *et al.* [35] utilise un apport élevé d'oméga-3 avec une supplémentation d'huile de poisson représentant 15% de la matière sèche de la ration. Cela correspond à un apport d'oméga-3 de 3,9% de la matière sèche. En suivant les recommandations du NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135], on peut estimer que les oméga-3 représentent environ 8% de l'apport énergétique de la ration ou encore que la ration utilisée par BROWN *et al.* [35] apporte environ 9 g d' ω -3/Mcal d'EM. BROWN [34] recommande une supplémentation de 5 à 10 g d' ω -3/Mcal d'EM chez le chien souffrant d'IRC. NEUMAYER *et al.* [143] utilisent une ration moins supplémentée fournissant 55 mg d'EPA/kg de poids corporel et 40 mg de DHA/kg de poids corporel, ce qui correspond à environ 1,1 g d' ω -3/Mcal d'EM (BLANCHARD [19]). Cette dose suffit dans leur expérience à observer un effet significatif des oméga-3. BLANCHARD et PARAGON [20] préconisent un apport d'au moins 10% de l'énergie de la ration sous la forme d'huile de colza. Cela représente un apport minimal de 1 g d' ω -3/Mcal d'EM. Il sera donc possible d'ajouter à la ration d'un chien en IRC de 1 à 10 g d' ω -3/Mcal d'EM. Encore une fois, le choix de la source d'oméga-3 entrera pour une bonne part dans le niveau de supplémentation envisageable. Il sera par exemple impossible d'apporter 10 g d' ω -3/Mcal d'EM sous la forme d'huile de colza.

C. Conduite pratique du rationnement

1) Une complémentation en vitamine E est nécessaire

La carence en vitamine E se traduit par de nombreux signes tels que l'amyotrophie, la dégénérescence musculaire, l'absence de spermatogenèse, l'infécondité, une mortalité, une pigmentation marron des muscles lisses intestinaux et une diminution des défenses immunitaires (NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135]). La vitamine E agit en tant qu'anti-oxydant évitant la peroxydation des acides gras insaturés et le dépôt de résidus lipidiques dans les tissus. Il est recommandé d'apporter au moins 0,5 mg de vitamine E /kg de poids corporel ou 6,1 mg de vitamine E / Mcal d'EM sur la base d'une ration contenant au maximum 1% d'acide linoléique et au moins 0,1 ppm de selenium pour un chien adulte. Cependant, plus l'apport en acide gras poly-insaturés croît plus il convient d'augmenter l'apport en vitamine E. Ainsi, BROWN *et al.* [35] décuple l'apport avec 5 mg/kg de poids corporel. NEUMAYER *et al.* [143], dont nous avons vu que l'apport en oméga-3 était plus

modéré, complètent la ration en vitamine E à raison de 9 mg/animal (ou 9,17 mg/Mcal EM). Ces deux expériences suivent les recommandations du NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135] pour des régimes riches en graisses insaturées qui sont d'accroître la teneur en vitamine E en maintenant un ratio α -tocophérol/AGPI (mg/g) d'au moins 0,5.

2) Choix de la source d'oméga-3 : huile de poisson ou huile de colza ?

Chez l'homme, l'AFSSA [1] recommande un apport journalier maximum de 2 grammes d'acide α -linoléique ou de 120 mg d'acide docosahexaénoïque. Sachant que le besoin énergétique d'entretien d'un chien de 10 kg est estimé à 742 kcal/j par le NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135] et que la supplémentation envisagée en oméga-3 chez le chien est au minimum de 1 g/Mcal d'EM, on constate que l'apport en oméga-3 proposé pour le chien en IRC est proportionnellement nettement plus important.

Les sources d'acides gras susceptibles de participer à un rééquilibrage des AGPI en faveur des oméga-3 sont relativement peu nombreuses (tableau X). L'huile de noix présente une très grande richesse en AGPI. Cependant, son ratio ω -6/ ω -3 d'environ 4,5 est trop élevé dans le cas qui nous intéresse et elle a tendance à rancir du fait d'une trop faible teneur en vitamine E (ratio vitamine E/AGPI = 0,16). L'huile de colza, en revanche, est riche en vitamine E et présente un ratio ω -6/ ω -3 intéressant de 2,5. En plus, elle est largement répandue dans le commerce. Elle constituera une option intéressante pour débiter une complémentation en oméga-3 à raison de 1g/Mcal d'EM. Toutefois, sa teneur en oméga-3 n'étant que de l'ordre de 9%, il ne sera que difficilement possible d'accroître leur apport. En plus, l'apport d'1g d'oméga-3 s'accompagnera de 2,5 fois plus d'oméga-6. Si l'on sait qu'un apport d'oméga-3 est bénéfique (BROWN *et al.* [35]), il n'est pas certain que l'usage d'un ratio nettement plus élevé que dans les huiles de poisson combiné à un apport important permette de reproduire cet effet plutôt que l'effet néfaste des oméga-6. Il convient donc de conseiller une certaine prudence dans l'enrichissement en oméga-3 par l'huile de colza. Un apport de 20% de l'énergie de la ration sous forme d'huile de colza amènera 2 g d' ω -3/Mcal d'EM mais également 5 g d' ω -6/Mcal d'EM. C'est nettement plus que les 2,7 g minimum recommandés par le NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135]. Enfin, l'huile de lin présente un ratio extrêmement intéressant car l'apport en oméga-3 est alors plus important que celui en oméga-6. Mais, comme l'huile de noix, cette huile est pauvre en vitamine E et présente des risques élevés d'oxydation. Elle est, en outre, interdite à la consommation en France.

Teneur pour 100 g	Huile de foie de morue	Huile de poisson	Huile de lin	Huile de colza	Huile de noix
AGPI (en g)	24,6/ 24,5	24,5/20,9/ 21,2	68,1	25,5/31,5/ 29,7	69/67,8/ 68,9
ω -3 (en g)	22,8	18,5 / 19,2	54,2	9,15 / 8,5	12,9 / 12,2
ω -6 (en g)	1,7	2,4 / 2	13,9	22,3 / 21,2	55,1 / 56,7
ω -6/ ω -3	0,1 / 0,1	0,1 / 0,1	0,3	2,4 / 2,5	4,3 / 4,6
Cholestérol (en mg)	650	non déterminé	4,3	2,1	1,9 / 4,4
Vitamine E (en mg)	20 / 20	5,9	5,8	15 / 23	10,8

TABLEAU X : Composition de différentes huiles riches en oméga-3 d'après FAVIER *et al.* [73], SOUCI *et al.* [175] (en caractères italiques) et FEINBERG *et al.* [74] (en caractères gras).

Les huiles d'origine marine se caractérisent par la présence d'AGPI à longue chaîne carbonée et par un ratio ω -6/ ω -3 extrêmement bas à 0,1. L'huile de foie de morue est une huile disponible dans le commerce. Cependant, trois caractéristiques pourront limiter son usage chez le chien souffrant d'IRC. Les recommandations d'apport minimum en vitamine A pour un chien à l'entretien sont de 1011 UI/Mcal d'EM (NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135]). L'huile de foie de morue est très riche en vitamine A avec 600 UI/g (FAVIER *et al.* [73]). Or, l'excrétion de la vitamine A est réduite lors d'IRC et LEWIS *et al.* [117] déconseille l'usage d'additifs contenant de la vitamine A. Cependant, il n'existe pas réellement de données sur les limites acceptables de vitamine A pour le chien en insuffisance rénale et il n'a pas été défini de maxima dans ces conditions. De même, l'huile de foie de morue contient une concentration non négligeable de vitamine D avec 84 UI/g (FAVIER *et al.* [73]) dont il faudra tenir compte lors du rationnement. D'autre part, l'huile de foie de morue est également riche en cholestérol avec 650 mg/100 g. Une telle teneur est susceptible d'enrichir fortement la ration en cholestérol et de contrarier les effets hypocholestérolémiantes des oméga-3. L'huile de poisson constitue l'apport de référence en oméga-3 (BROWN *et al.* [35]). L'idéal serait d'utiliser une ration complétement avec cette huile qui présente un très faible ratio ω -6/ ω -3 (tableau X). Malheureusement, les huiles de poisson sont peu disponibles pour le particulier. La méthode la plus commode consiste à utiliser les compléments nutritionnels pour l'homme fabriqués à partir de ces huiles (annexe I). Bénéficiant d'un engouement certain ces dernières années, le nombre de ce type de compléments a nettement

augmenté. Toutefois, le coût de ces compléments est élevé et induira une forte augmentation du prix de revient de la ration (de 0,55 à 1 €/g d' ω -3). De tels compléments pourront être utilisés pour le rationnement des chiens de petite taille mais leur usage pour les chiens de grande taille sera plus limité.

3) Propositions d'objectifs de rationnement

Au vu des différents éléments apportés, il paraît souhaitable d'apporter une complémentation en oméga-3. Cependant, le manque d'études avec des ratios et des apports intermédiaires devra inciter à une certaine prudence sur l'importance des apports. On pourra commencer par une ration facile à réaliser pour le propriétaire du chien par l'apport d'huile de colza à raison de 10% de l'énergie de la ration. L'objectif sera de fournir 1 g d' ω -3/Mcal d'EM. L'apport d'huile de colza garantira également un apport en oméga-6 conforme aux recommandations du NATIONAL RESEARCH COUNCIL [135]. Le ratio ω -6/ ω -3 sera alors compris entre 2,5 et 3,5 (BLANCHARD et PARAGON [20]). Ce ratio relativement élevé en comparaison de ceux utilisés par BROWN *et al.* [35] et NEUMAYER *et al.* [143] limitera la quantité d'oméga-3 apporté par cette huile. Il semble hasardeux de fournir plus de 20 % de l'énergie et plus de 2 g d' ω -3/Mcal d'EM sous la forme d'huile de colza. A ce niveau, il sera possible de compenser l'apport lipidique de l'huile de colza par l'utilisation de viande maigre plutôt que de viande à 15% de matière grasse.

Si on obtient une bonne adhésion du propriétaire, il sera possible d'avoir recours aux compléments nutritionnels élaborés à partir d'huiles de poissons. Sur la ration de base précédemment évoquée apportant 1 g d' ω -3/Mcal d'EM par l'huile de colza, on pourra ajouter ces compléments de façon progressive pour accroître la teneur en oméga-3. Il sera alors possible d'atteindre des ratios ω -6/ ω -3 inférieurs à 2,5. Ainsi, l'apport d'1g d' ω -3/Mcal d'EM sous forme de dérivés d'huile de poissons permettra de diviser le ratio ω -6/ ω -3 par deux et l'apport de 2 g d' ω -3/McalEM donnera des ratios inférieurs à 1. Il est souhaitable que l'enrichissement de la ration au-delà de 2 g d' ω -3/McalEM se fasse progressivement. Etant donné les prix des compléments nutritionnels à base d'huile de poisson, l'emploi de dosages élevés de 5 à 10 g d' ω -3/McalEM dans la ration (BROWN [34]) sera extrêmement coûteux et n'est peut-être pas utile pour obtenir les effets escomptés par la complémentation en oméga-3.

4) Suivi diététique

Comme toute maladie provoquant une tendance à l'anorexie, le premier critère à prendre en compte est l'appétence de la ration. Les régimes industriels spécifiques à l'IRC du chien présentent bien souvent une carence à ce niveau par les contraintes techniques qu'ils leur sont imposés. En effet, ils sont pauvres en sels et en protéines d'origine animale. Les rations ménagères ou mixtes seront mieux acceptées (BLANCHARD et PARAGON [20]). L'apport d'oméga-3 favorise l'appétence par l'ajout de corps gras et accroît la densité énergétique de la ration. Comme pour tout chien souffrant d'IRC, on portera une attention toute particulière à l'évolution du statut nutritionnel en évaluant l'appétit, l'évolution du poids, la protéinémie. La ration sera ajustée selon l'évolution des taux sanguins de phosphore et de calcium. Bien qu'imprécis, la fonction rénale sera évaluée par l'appréciation d'une éventuelle anémie, de la créatinémie, de l'urémie et de la protéinurie.

La réponse aux oméga-3 sera appréciée en premier par les mesures de la cholestérolémie et de la triglycéridémie. L'effet attendu est une baisse de ces paramètres chez les chiens présentant une hyperlipidémie initiale. Une augmentation de la cholestérolémie devra conduire à une réévaluation de la ration recommandée et de celle réalisée par le propriétaire de façon à déterminer un éventuel excès d'apport. Hormis éventuellement la protéinurie, les effets des oméga-3 sur la fonction rénale mettent plusieurs mois à se manifester ; il sera, de fait, difficile de constater des variations sur les paramètres rénaux lors du suivi. BROWN [34] propose d'effectuer des contrôles à 2 et 4 semaines après la mise en place de la ration. Le contrôle deviendra mensuel par la suite. L'efficacité d'une ration sur les taux de lipides sanguins ne pourra être constatée qu'au bout de un à deux mois (HANSEN *et al.* [93], BROWN *et al.* [37]). Il convient donc de ne pas modifier la ration de façon prématurée avant la fin du deuxième mois. Si la ration est sans effet sur les taux des lipides sanguins, il sera possible alors d'accroître l'apport en oméga-3. Pour BROWN [34], il est inutile de maintenir un régime très riche en oméga-3 (5 à 10 g d' ω -3/McalEM) s'il n'a pas montré d'effet au bout de six mois.

CONCLUSION

Le rein du chien présente d'importantes capacités d'adaptation. Celles-ci conduisent lors d'insuffisance rénale chronique à une hyperfiltration glomérulaire préjudiciable marquant le début du déclin de la fonction rénale. Les traitements viseront à ralentir cette évolution par le contrôle de l'apport protéique, la restriction du phosphore et la diminution de l'hypertension glomérulaire.

Ces trente dernières années ont été marquées par d'importants progrès sur la connaissance du métabolisme des acides gras poly-insaturés et de leurs dérivés. Ils sont essentiels au fonctionnement des membranes cellulaires et de l'épiderme. Ils assurent, au travers des prostaglandines, des thromboxanes et des leucotriènes, d'importantes fonctions de régulation locale de la vasomotricité, de l'agrégation plaquettaire, de l'inflammation et de la diurèse. Cependant, de nombreuses questions demeurent sur leurs influences dans l'organisme.

Des études sur l'enrichissement du régime en oméga-3 ont permis de mettre en évidence des effets bénéfiques sur le fonctionnement rénal. Les oméga-3 sont susceptibles de réduire l'inflammation par une réduction de la cholestérolémie et de la triglycéridémie. Ils accroissent la synthèse de prostanoïdes de la série 3 et de leucotriènes de la série 5 favorisant ainsi une réduction des réponses inflammatoires. Alors que les eicosanoïdes issus de l'acide linoléique favorisent l'hypertension glomérulaire, les dérivés des oméga-3 améliorent la fonction rénale par l'accroissement du débit sanguin rénal et le maintien à long terme du taux de filtration glomérulaire. Alors que l'apport d'acide linoléique hâte le déclin de la fonction rénale, celui d'oméga-3 réduit la protéinurie, améliore le taux de survie et réduit l'intensité des lésions rénales. Cependant, les études ont eu recours le plus souvent à des ratios ω -6/ ω -3 extrêmes et quelques incertitudes persistent sur l'apport d'acide gras poly-insaturés et la proportion d'oméga-6 et d'oméga-3 idéaux. Un apport de 1 à 10 g d'oméga-3/McalEM avec un ratio ω -6/ ω -3 inférieur à 5 chez le chien insuffisant rénal chronique pourra minimiser l'apparition de lésions rénales et ralentir l'évolution de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 AFSSA. Acides gras de la famille des oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. [en-ligne], Juin 2003. Maisons-Alfort (Fr); AFSSA [<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/basedoc/rapportomega3.pdf>] (consulté le 29 mars 2005).
- 2 ALLEN TA, JAENKE RS et FETTMAN MJ. A technique for estimating progression of chronic renal failure in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1987, **190** (7), 866-8.
- 3 ALVESTRAND A, GUTIERREZ A, BUCHT H et BERGSTROM J. Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant*, 1988, **3** (5), 624-31.
- 4 Anonyme. Essential fatty acids and maintenance of the epidermal water barrier. *Nutr Rev*, 1986, **44** (4), 151-4.
- 5 APPEL LJ, MILLER ER, 3RD, SEIDLER AJ et WHELTON PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med*, 1993, **153** (12), 1429-38.
- 6 ARDAILLOU R, BAUD L et SRAER J. Leukotrienes and other lipoxygenase products of arachidonic acid synthesized in the kidney. *Am J Med*, 1986, **81** (2B), 12-22.
- 7 BADR KF. Glomerulonephritis: roles for lipoxygenase pathways in pathophysiology and therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1997, **6** (2), 111-8.
- 8 BARBER PJ. Proteinuria. In ELLIOT J, *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. Cheltenham, BSAVA, 1996, 75-84.
- 9 BARCELLI UO. Effect of dietary prostaglandin precursors on the progression of renal disease in animals. *Kidney Int Suppl*, 1991, **31**, S57-64.
- 10 BARSANTI JA et FINCO DR. Protein concentration in urine of normal dogs. *Am J Vet Res*, 1979, **40** (11), 1583-8.
- 11 BARSANTI JA et FINCO DR. Dietary management of chronic renal failure. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1985, **21**, 371-6.
- 12 BAUER JE. Management of spontaneous canine renal disease by dietary polyunsaturated fatty acids. In Proc. 13th ACVIM Forum. Lake Buena Vista, 1995, 477-9.
- 13 BAUER JE, DUNBAR BL et BIGLEY KE. Dietary flaxseed in dogs results in differential transport and metabolism of (n-3) polyunsaturated fatty acids. *J Nutr*, 1998, **128** (12 Suppl), 2641S-4S.
- 14 BAUER JE, WALDRON MK, SPENCER AL et HANNAH SS. Predictive equations for the quantitation of polyunsaturated fats in dog plasma and neutrophils from dietary fatty acid profiles. *J Nutr*, 2002, **132** (6 Suppl 2), 1642S-5S.
- 15 BEREZIAT G. Les prostaglandines et les thromboxanes. Point actuel. *Rev Prat*, 1981, **31** (45), 3227-8 passim.
- 16 BIEWENGA WJ et GRUYS E. Proteinuria in the dog: a clinicopathological study in 51 proteinuric dogs. *Res Vet Sci*, 1986, **41** (2), 257-64.
- 17 BIEWENGA WJ, GRUYS E et HENDRIKS HJ. Urinary protein loss in the dog: nephrological study of 29 dogs without signs of renal disease. *Res Vet Sci*, 1982, **33** (3), 366-74.
- 18 BLANCHARD G. Prévention de l'obésité des carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire*, 2001, **32** (213), 22-5.

- 19 BLANCHARD G. Traitement de l'obésité des carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire*, 2001, **32** (213), 26-31.
- 20 BLANCHARD G et PARAGON B-M. Insuffisance rénale chronique chez le chien et le chat : Aspect nutritionnel du traitement. *Le Point Vétérinaire*, 2001, **32** (Urologie et néphrologie du chien et du chat), 75-9.
- 21 BORGEAT P, HAMBERG M et SAMUELSSON B. Transformation of arachidonic acid and homo-gamma-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Monohydroxy acids from novel lipoxygenases. *J Biol Chem*, 1976, **251** (24), 7816-20.
- 22 BOUDREAUX MK, REINHART GA, VAUGHN DM, SPANO JS et MOONEY M. The effects of varying dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on platelet reactivity, coagulation screening assays, and antithrombin III activity in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1997, **33** (3), 235-43.
- 23 BOURGOIGNIE JJ, GAVELLAS G, MARTINEZ E et PARDO V. Glomerular function and morphology after renal mass reduction in dogs. *J Lab Clin Med*, 1987, **109** (4), 380-8.
- 24 BOWLES MH et MOSIER DA. Renal amyloidosis in a family of beagles. *J Am Vet Med Assoc*, 1992, **201** (4), 569-74.
- 25 BOXER LA, ALLEN JM, SCHMIDT M, YODER M et BAEHNER RL. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence by prostacyclin. *J Lab Clin Med*, 1980, **95** (5), 672-8.
- 26 BRADY HR. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int*, 1994, **45** (5), 1285-300.
- 27 BRAUN J-P, COTARD J-P, DELVERDIER M, GUELFI J-F, LEFEBVRE H, MEDAILLE C *et al.* De A à Z : Exploration biologique des affections rénales du chien. *P.M.C.A.C.*, 1996, **31** (4 supp), 83 p.
- 28 BRAY MA. The pharmacology and pathophysiology of leukotriene B4. *Br Med Bull*, 1983, **39** (3), 249-54.
- 29 BRENNER BM, MEYER TW et HOSTETTER TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, 1982, **307** (11), 652-9.
- 30 BREYER MD, JACOBSON HR et BREYER RM. Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. *J Am Soc Nephrol*, 1996, **7** (1), 8-17.
- 31 BREYER MD, ZHANG Y, GUAN YF, HAO CM, HEBERT RL et BREYER RM. Regulation of renal function by prostaglandin E receptors. *Kidney Int Suppl*, 1998, **67**, S88-94.
- 32 BROWN SA. Dietary fatty acids supplementation and chronic renal disease. In Proc. 13th ACVIM Forum, 1995. Lake Buena Vista, Floride, ACVIM, 1995, 470-2.
- 33 BROWN SA. Affections rénales du chien. In WILLS JM et SIMPSON KW, *Le livre Waltham de la nutrition clinique du chien et du chat*. Maisons-Alfort, Editions du Point Vétérinaire, 1996, 237-50.
- 34 BROWN SA. Effects of Dietary Lipids on Renal Function in Dogs and Cats. In Purina Nutrition Forum. St Louis MO, Ralston Purina Company, 1998, 1-6.
- 35 BROWN SA, BROWN CA, CROWELL WA, BARSANTI JA, ALLEN T, COWELL C *et al.* Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med*, 1998, **131** (5), 447-55.
- 36 BROWN SA, BROWN CA, CROWELL WA, BARSANTI JA et FINCO DR. Does modifying dietary lipids influence the progression of renal failure? *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1996, **26** (6), 1277-85.

- 37 BROWN SA, BROWN CA, CROWELL WA, BARSANTI JA, KANG CW, ALLEN T *et al.* Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med*, 2000, **135** (3), 275-86.
- 38 BROWN SA, CROWELL WA, BARSANTI JA, WHITE JV et FINCO DR. Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol*, 1991, **1** (10), 1169-79.
- 39 BROWN SA, CROWELL WA, BROWN CA, BARSANTI JA et FINCO DR. Pathophysiology and management of progressive renal disease. *Vet J*, 1997, **154** (2), 93-109.
- 40 BROWN SA, FINCO DR, BARTGES JW, BROWN CA et BARSANTI JA. Interventional nutrition for renal disease. *Clin Tech Small Anim Pract*, 1998, **13** (4), 217-23.
- 41 BROWN SA, FINCO DR, BOUDINOT FD, WRIGHT J, TAVER SL et COOPER T. Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs. *Am J Vet Res*, 1996, **57** (1), 105-10.
- 42 BROWN SA, FINCO DR, CROWELL WA, CHOAT DC et NAVAR LG. Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog. *Am J Physiol*, 1990, **258** (3 Pt 2), F495-503.
- 43 BROWN SA, FINCO DR, CROWELL WA et NAVAR LG. Dietary protein intake and the glomerular adaptations to partial nephrectomy in dogs. *J Nutr*, 1991, **121** (11 Suppl), S125-7.
- 44 BROWN SA, FINCO DR et NAVAR LG. Impaired renal autoregulatory ability in dogs with reduced renal mass. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **5** (10), 1768-74.
- 45 BROWN SA, WALTON CL, CRAWFORD P et BAKRIS GL. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int*, 1993, **43** (6), 1210-8.
- 46 BUDOWSKI P et CRAWFORD MA. α -Linolenic acid as a regulator of the metabolism of arachidonic acid: dietary implications of the ratio, n-6:n-3 fatty acids. *Proc Nutr Soc*, 1985, **44** (2), 221-9.
- 47 BURR GO et BURR MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem*, 1929, **82**, 345-67.
- 48 CHARONDIÈRE A et GOY-THOLLOT I. Le diabète insipide du chien et du chat. *Le Point Vétérinaire*, 2000, **31** (211), 571-6.
- 49 CHETBOUL V. Mesure de la pression artérielle chez le chien et le chat. *Le Point Vétérinaire*, 2002, **33** (223), 12-3.
- 50 CLARK WF, PARBTANI A, NAYLOR CD, LEVINTON CM, MUIRHEAD N, SPANNER E *et al.* Fish oil in lupus nephritis: clinical findings and methodological implications. *Kidney Int*, 1993, **44** (1), 75-86.
- 51 CLARK WF, PARBTANI A, PHILBRICK DJ, HOLUB BJ et HUFF MW. Chronic effects of omega-3 fatty acids (fish oil) in a rat 5/6 renal ablation model. *J Am Soc Nephrol*, 1991, **1** (12), 1343-53.
- 52 COTARD J-P. L'insuffisance rénale chronique chez le chien et le chat. *P.M.C.A.C.*, 1991, **26** (6), 507-23.
- 53 COTARD J-P. Aspects cliniques et traitement médical de l'IRC. *Le Point Vétérinaire*, 2001, **32** (Urologie et néphrologie clinique du chien et du chat), 70-4.
- 54 COWGILL LD et KALLET AJ. Systemic hypertension. In KIRK RW, *Current Veterinary Therapy IX*. Philadelphia, WB Saunders, 1986, 360-4.
- 55 CRAWFORD MA. Background to essential fatty acids and their prostanoid derivatives. *Br Med Bull*, 1983, **39** (3), 210-3.
- 56 CRESPEAU F. Etude histologique du rein du chien. *P.M.C.A.C.*, 1989, **24** (3 suppl.), 269-80.

- 57 CRESPEAU F et FONTAINE J-J. *Cours polycopié d'Anatomie-Pathologie Spéciale : Lésions du système nerveux, du rein et des voies urinaires, des glandes endocrines, du squelette*. Maisons-Alfort, E.N.V.A, 1993. 65 pages.
- 58 DANIEL LW, KING L et WAITE M. Source of arachidonic acid for prostaglandin synthesis in Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem*, 1981, **256** (24), 12830-5.
- 59 DE CATERINA R, CAPRIOLI R, GIANNESI D, SICARI R, GALLI C, LAZZERINI G *et al.* n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int*, 1993, **44** (4), 843-50.
- 60 DE CATERINA R, ENDRES S, KRISTENSEN SD et SCHMIDT EB. n-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis*, 1994, **24** (3), 397-415.
- 61 DEETJEN P, BOYLAN JW et KRAMER K. *ABC de la physiologie rénale et de l'équilibre hydro-électrolytique*. Paris, Masson, 1978. 150 pages. Traduction de SACHS RN.
- 62 DEVAUCHELLE P. Les tumeurs des reins, de la vessie et de la prostate. *Le Point Vétérinaire*, 2001, **32** (219), 132-9.
- 63 DIBARTOLA SP, SPAULDING GL, CHEW DJ et LEWIS RM. Urinary protein excretion and immunopathologic findings in dogs with glomerular disease. *J Am Vet Med Assoc*, 1980, **177** (1), 73-7.
- 64 DIBARTOLA SP, TARR MJ, PARKER AT, POWERS JD et PULTZ JA. Clinicopathologic findings in dogs with renal amyloidosis: 59 cases (1976-1986). *J Am Vet Med Assoc*, 1989, **195** (3), 358-64.
- 65 DIBARTOLA SP, TARR MJ, WEBB DM et GIGER U. Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1990, **197** (4), 483-7.
- 66 DONADIO JV, JR. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a potential new treatment of immune renal disease. *Mayo Clin Proc*, 1991, **66** (10), 1018-28.
- 67 DONADIO JV, JR., BERGSTALH EJ, OFFORD KP, SPENCER DC et HOLLEY KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med*, 1994, **331** (18), 1194-9.
- 68 DONKER AJ, ARISZ L, BRENTJENS JR, VAN DER HEM GK et HOLLEMANS HJ. The effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man. *Nephron*, 1976, **17** (4), 288-96.
- 69 DUNBAR BL et BAUER JE. Conversion of essential fatty acids by Delta 6-desaturase in dog liver microsomes. *J Nutr*, 2002, **132** (6 Suppl 2), 1701S-3S.
- 70 DUSING R, STRUCK A, GOBEL BO, WEISSER B et VETTER H. Effects of n-3 fatty acids on renal function and renal prostaglandin E metabolism. *Kidney Int*, 1990, **38** (2), 315-9.
- 71 EHMKE H, PERSSON PB, HACKENTHAL E, SCHWEER H, SEYBERTH HW et KIRCHHEIM HR. Is arterial pressure a determinant of renal prostaglandin release? *Am J Physiol*, 1993, **264** (2 Pt 2), R402-8.
- 72 ENDRES S, GHORBANI R, KELLEY VE, GEORGILIS K, LONNEMANN G, VAN DER MEER JW *et al.* The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*, 1989, **320** (5), 265-71.
- 73 FAVIER JC, IRELAND-RIPERT J, TOQUE C et FEINBERG M. *Répertoire général des aliments : table de composition*. 2ème ed. Paris, INRA Tec Doc, 1996. 897 pages.
- 74 FEINBERG M, FAVIER JC et IRELAND-RIPERT J. *Répertoire général des aliments*. Paris, Tec & Doc Lavoisier, 1987.
- 75 FELDBERG W et GUPTA KP. Pyrogen fever and prostaglandin-like activity in cerebrospinal fluid. *J Physiol*, 1973, **228** (1), 41-53.
- 76 FERREIRA SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol*, 1972, **240** (102), 200-3.

- 77 FEUERSTEIN G et HALLENBECK JM. Leukotrienes in health and disease. *Faseb J*, 1987, **1** (3), 186-92.
- 78 FINCO DR, BROWN SA, CROWELL WA et BARSANTI JA. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *Am J Vet Res*, 1991, **52** (7), 1029-32.
- 79 FINCO DR, BROWN SA, CROWELL WA, DUNCAN RJ, BARSANTI JA et BENNETT SE. Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res*, 1992, **53** (12), 2264-71.
- 80 FINCO DR, TABARU H, BROWN SA et BARSANTI JA. Endogenous creatinine clearance measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Am J Vet Res*, 1993, **54** (10), 1575-8.
- 81 FISCHER S et WEBER PC. Thromboxane (TX)A₂ and prostaglandin (PG)I₂ are formed in man after dietary eicosapentaenoic acid: identification and quantification by capillary gas chromatography-electron impact mass spectrometry. *Biomed Mass Spectrom*, 1985, **12** (9), 470-6.
- 82 FONTAINE J-J. Le rein. In, *Cours polycopié d'histologie*. Vol. 6. Maisons-Alfort, E.N.V.A, 1993, 1-12.
- 83 FRIES JW, SANDSTROM DJ, MEYER TW et RENNKE HG. Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest*, 1989, **60** (2), 205-18.
- 84 GABER L, WALTON C, BROWN S et BAKRIS G. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidney Int*, 1994, **46** (1), 161-9.
- 85 GLEADHILL A et MICHELL AR. Clinical Measurement of Renal Function. In ELLIOTT J, *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. Cheltenham, B.S.A.V.A, 1996, 107-16.
- 86 GOODNIGHT SH, JR., HARRIS WS, CONNOR WE et ILLINGWORTH DR. Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia, and thrombosis. *Arteriosclerosis*, 1982, **2** (2), 87-113.
- 87 GRAUER GF, GRECO DS, BEHREND EN, FETTMAN MJ, MANI I, GETZY DM *et al*. Effects of dietary n-3 fatty acid supplementation versus thromboxane synthetase inhibition on gentamicin-induced nephrotoxicosis in healthy male dogs. *Am J Vet Res*, 1996, **57** (6), 948-56.
- 88 GRAUER GF, GRECO DS, GETZY DM, COWGILL LD, VADEN SL, CHEW DJ *et al*. Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Intern Med*, 2000, **14** (5), 526-33.
- 89 GRAUER GF, THOMAS CB et EICKER SW. Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein-to-creatinine ratio from a random, voided sample. *Am J Vet Res*, 1985, **46** (10), 2116-9.
- 90 GRODECKI KM, GAINS MJ, BAUMAL R, OSMOND DH, COTTER B, VALLI VE *et al*. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol*, 1997, **117** (3), 209-25.
- 91 HALL AV, PARBTANI A, CLARK WF, SPANNER E, HUFF MW, PHILBRICK DJ *et al*. Omega-3 fatty acid supplementation in primary nephrotic syndrome: effects on plasma lipids and coagulopathy. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **3** (6), 1321-9.
- 92 HAMBERG M, SVENSSON J et SAMUELSSON B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1975, **72** (8), 2994-8.
- 93 HANSEN RA, OGILVIE GK, DAVENPORT DJ, GROSS KL, WALTON JA, RICHARDSON KL *et al*. Duration of effects of dietary fish oil supplementation on

- serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid concentrations in dogs. *Am J Vet Res*, 1998, **59** (7), 864-8.
- 94 HARRIS WS, ROTHROCK DW, FANNING A, INKELES SB, GOODNIGHT SH, JR., ILLINGWORTH DR *et al.* Fish oils in hypertriglyceridemia: a dose-response study. *Am J Clin Nutr*, 1990, **51** (3), 399-406.
- 95 HARTUPEE DA, GILLIES AH *et* KNOX FG. Measurement of nephron filtration in the dog: role of proximal intratubular pressure. *Am J Physiol*, 1981, **241** (3), F238-43.
- 96 HAWKES JS, JAMES MJ *et* CLELAND LG. Biological activity of prostaglandin E3 with regard to oedema formation in mice. *Agents Actions*, 1992, **35** (1-2), 85-7.
- 97 HENRICH WL, BERL T, MCDONALD KM, ANDERSON RJ *et* SCHRIER RW. Angiotensin II, renal nerves, and prostaglandins in renal hemodynamics during hemorrhage. *Am J Physiol*, 1978, **235** (1), F46-51.
- 98 HENRIKSON C. Urinary System. In DELLMANN HD *et* EURELL JA, *Textbook of Veterinary Histology*. 5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1998, 203-25.
- 99 HIGGINS AJ. The biology, pathophysiology and control of eicosanoids in inflammation. *J Vet Pharmacol Ther*, 1985, **8** (1), 1-18.
- 100 HIGGINS AJ. Eicosanoids in health and in disease: an appraisal. *Vet Q*, 1985, **7** (1), 44-59.
- 101 HIGGS GA, MONCADA S *et* VANE JR. Eicosanoids in inflammation. *Ann Clin Res*, 1984, **16** (5-6), 287-99.
- 102 HOLMAN RT. Essential fatty acids deficiency. *Prog Chem Fats Others Lipids*, 1968, **9**, 275-348.
- 103 HORTON EW. Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. *Physiol Rev*, 1969, **49** (1), 122-61.
- 104 HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG, VENKATACHALAM MA *et* BRENNER BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 1981, **241** (1), F85-93.
- 105 IMIG JD. Eicosanoid regulation of the renal vasculature. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, **279** (6), F965-81.
- 106 JAENKE RS *et* ALLEN TA. Membranous nephropathy in the dog. *Vet Pathol*, 1986, **23** (6), 718-33.
- 107 JONES TC, HUNT RD *et* KING NW. The urinary system. In, *Veterinary Pathology*. 6th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997, 1111-47.
- 108 KASISKE BL, O'DONNELL MP, CLEARY MP *et* KEANE WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int*, 1988, **33** (3), 667-72.
- 109 KASISKE BL, O'DONNELL MP, GARVIS WJ *et* KEANE WF. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res*, 1988, **62** (2), 367-74.
- 110 KEANE WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int*, 1994, **46** (3), 910-20.
- 111 KEANE WF, KASISKE BL, O'DONNELL MP *et* KIM Y. Hypertension, hyperlipidemia, and renal damage. *Am J Kidney Dis*, 1993, **21** (5 Suppl 2), 43-50.
- 112 KRONFELD DS. Dietary management of renal senescence and failure in dogs. *Aust Vet J*, 1994, **71** (10), 328-31.
- 113 LEE TH, HOOVER RL, WILLIAMS JD, SPERLING RI, RAVALESE J, 3RD, SPUR BW *et al.* Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med*, 1985, **312** (19), 1217-24.
- 114 LEE TH, MENICA-HUERTA JM, SHIH C, COREY EJ, LEWIS RA *et* AUSTEN KF. Characterization and biologic properties of 5,12-dihydroxy derivatives of

- eicosapentaenoic acid, including leukotriene B5 and the double lipoxygenase product. *J Biol Chem*, 1984, **259** (4), 2383-9.
- 115 LEE TH, SETHI T, CREA AE, PETERS W, ARM JP, HORTON CE *et al*. Characterization of leukotriene B3: comparison of its biological activities with leukotriene B4 and leukotriene B5 in complement receptor enhancement, lysozyme release and chemotaxis of human neutrophils. *Clin Sci (Colch)*, 1988, **74** (5), 467-75.
- 116 LEFKOWITH JB et KLAHR S. Polyunsaturated fatty acids and renal disease. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1996, **213** (1), 13-23.
- 117 LEWIS LD, MORRIS ML et HAND MS. *Small Animal Clinical Nutrition III*. 3rd ed. Topeka, Mark Morris Associates, 1987.
- 118 LOGAS D, BEALE KM et BAUER JE. Potential clinical benefits of dietary supplementation with marine-life oil. *J Am Vet Med Assoc*, 1991, **199** (11), 1631-6.
- 119 MACDONALD P, EDWARDS RA, GREENHALGH JF et MORGAN CA. *Animal Nutrition*. 5th ed. Harlow, Longman Scientific et Technical, 1995. 607 pages.
- 120 MACDOUGALL DF, COOK T, STEWARD AP et CATTELL V. Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. *Kidney Int*, 1986, **29** (6), 1144-51.
- 121 MATSUDA H, HAYASHI K, ARAKAWA K, KUBOTA E, HONDA M, TOKUYAMA H *et al*. Distinct modulation of superficial and juxtamedullary arterioles by prostaglandin in vivo. *Hypertens Res*, 2002, **25** (6), 901-10.
- 122 MCGIFF JC et WONG PY. Compartmentalization of prostaglandins and prostacyclin within the kidney: implications for renal function. *Fed Proc*, 1979, **38** (1), 89-93.
- 123 MICHELL AR. Renal Function, Renal Damage and Renal Failure. In, *Renal disease in Dogs and Cats : Comparative and Clinical Aspects*. London, Blackwell Scientific Publications, 1988, 5-29.
- 124 MINKUS G, REUSCH C, HÖRAUF A, BREUER W, DARBÈS J, KRAFT W *et al*. Evaluation of renal biopsies in cats and dogs - histopathology in comparison with clinical data. *J Small Anim Pract*, 1994, **35**, 465-72.
- 125 MONCADA S. Eighth Gaddum Memorial Lecture. University of London Institute of Education, December 1980. Biological importance of prostacyclin. *Br J Pharmacol*, 1982, **76** (1), 3-31.
- 126 MONCADA S et HIGGS EA. Arachidonate metabolism in blood cells and the vessel wall. *Clin Haematol*, 1986, **15** (2), 273-92.
- 127 MONCADA S et HIGGS EA. Prostaglandins in the pathogenesis and prevention of vascular disease. *Blood Rev*, 1987, **1** (2), 141-5.
- 128 MONCADA S et HIGGS EA. Metabolism of arachidonic acid. *Ann N Y Acad Sci*, 1988, **522**, 454-63.
- 129 MOONEY MA, VAUGHN DM, REINHART GA, POWERS RD, WRIGHT JC, HOFFMAN CE *et al*. Evaluation of the effects of omega-3 fatty acid-containing diets on the inflammatory stage of wound healing in dogs. *Am J Vet Res*, 1998, **59** (7), 859-63.
- 130 MORAILLON R, LEGEAY Y, FOURRIER P et LAPEIRE C. *Dictionnaire pratique de thérapeutique canine et féline*. 3ème ed. Paris, Masson, 1994. 526 pages.
- 131 MOREAU G. Glomérulo-néphrites : lésions observées. *P.M.C.A.C*, 1989, **24** (3 suppl.), 337-43.
- 132 MORTENSEN JZ, SCHMIDT EB, NIELSEN AH et DYERBERG J. The effect of N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. *Thromb Haemost*, 1983, **50** (2), 543-6.
- 133 NAGODE LA, CHEW DJ et PODELL M. Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to

- prevent of suppress toxic hyperparathyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1996, **26** (6), 1293-330.
- 134 NATHANIEL DJ, EVANS JF, LEBLANC Y, LEVEILLE C, FITZSIMMONS BJ et FORD-HUTCHINSON AW. Leukotriene A5 is a substrate and an inhibitor of rat and human neutrophil LTA4 hydrolase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985, **131** (2), 827-35.
- 135 NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Nutrient requirements of dogs*. Revised ed, National Academic Press, 1985. 79 pages.
- 136 NAVAR LG. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol*, 1978, **234** (5), F357-70.
- 137 NAVAR LG, BELL PD, WHITE RW, WATTS RL et WILLIAMS RH. Evaluation of the single nephron glomerular filtration coefficient in the dog. *Kidney Int*, 1977, **12**, 137-49.
- 138 NAVAR LG, BELL PD, WHITE RW, WATTS RL et WILLIAMS RH. Evaluation of the single nephron glomerular filtration coefficient in the dog. *Kidney Int*, 1977, **12** (2), 137-49.
- 139 NAVAR LG, BURKE TJ, ROBINSON RR et CLAPP JR. Distal tubular feedback in the autoregulation of single nephron glomerular filtration rate. *J Clin Invest*, 1974, **53** (2), 516-25.
- 140 NEEDLEMAN P, RAZ A, MINKES MS, FERRENDELLI JA et SPRECHER H. Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, **76** (2), 944-8.
- 141 NEGUS P, TANNEN RL et DUNN MJ. Indomethacin potentiates the vasoconstrictor actions of angiotensin II in normal man. *Prostaglandins*, 1976, **12** (2), 175-80.
- 142 NESTEL PJ, CONNOR WE, REARDON MF, CONNOR S, WONG S et BOSTON R. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest*, 1984, **74** (1), 82-9.
- 143 NEUMAYER HH, HEINRICH M, SCHMISSAS M, HALLER H, WAGNER K et LUFT FC. Amelioration of ischemic acute renal failure by dietary fish oil administration in conscious dogs. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **3** (6), 1312-20.
- 144 O'CONNELL JM, ROMEO JA et MUDGE GH. Renal tubular secretion of creatinine in the dog. *Am J Physiol*, 1962, **203**, 985-90.
- 145 OGLETREE ML. Overview of physiological and pathophysiological effects of thromboxane A2. *Fed Proc*, 1987, **46** (1), 133-8.
- 146 OKEN DE. An analysis of glomerular dynamics in rat, dog, and man. *Kidney Int*, 1982, **22** (2), 136-45.
- 147 OLSON JL, HOSTETTER TH, RENNKE HG, BRENNER BM et VENKATACHALAM MA. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int*, 1982, **22** (2), 112-26.
- 148 OSBORNE CA, LOW DG et FINCO DR. *Canine and Feline Urology*. Philadelphia, WB Saunders, 1972. p. 23-84 pages.
- 149 PAGES J-P, MOREAU G, TROUILLET J-L et PAGES C. Lésions rénales de l'amylose chez le chien et le chat : étude de 73 observations (1982-1991). *P.M.C.A.C.*, 1991, **26** (6), 527-32.
- 150 PAGES J-P et TROUILLET J-L. Amylose rénale chez le chien : analyse de 35 observations. *P.M.C.A.C.*, 1988, **23** (4), 311-8.
- 151 PAGES J-P et TROUILLET J-L. Les maladies rénales chez le vieux chien : étude de 111 examens histopathologiques de chiens âgés de plus de 9 ans. *P.M.C.A.C.*, 1990, **25** (5), 559-63.
- 152 PERRONE RD, MADIAS NE et LEVEY AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992, **38** (10), 1933-53.

- 153 PHILLIPSON BE, ROTHROCK DW, CONNOR WE, HARRIS WS et ILLINGWORTH DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 1985, **312** (19), 1210-6.
- 154 PLOTNICK AN. The role of omega-3 fatty acids in renal disorders. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, **209** (5), 906-10.
- 155 POLZIN D, OSBORNE C, ADAMS L et AL. Medical management of feline chronic renal insufficiency. In KIRK RW, *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, 848-53.
- 156 RADACK K, DECK C et HUSTER G. The effects of low doses of n-3 fatty acid supplementation on blood pressure in hypertensive subjects. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 1991, **151** (6), 1173-80.
- 157 REFOYO A, BOLTERMAN RJ, BENTLEY MD, FIKSEN-OLSEN MJ, SANDBERG SM et ROMERO JC. Distribution of prostaglandins E2 and 6-keto-F1 alpha production in dog kidneys. *Hypertension*, 1990, **15** (2 Suppl), 1107-11.
- 158 REINHART GA. Review of Omega-3 Fatty Acids and Dietary Influences on Tissue Concentrations. In CAREY DP, NORTON SA et BOLSER SM, *Recent Advances in Canine and Feline Nutritional Research*. Vol. 1. Wilmington, Orange Frazer Press, 1996, 235-42.
- 159 REMUZZI G, FITZGERALD GA et PATRONO C. Thromboxane synthesis and action within the kidney. *Kidney Int*, 1992, **41** (6), 1483-93.
- 160 RIVERS JP et FRANKEL TL. Essential fatty acid deficiency. *Br Med Bull*, 1981, **37** (1), 59-64.
- 161 ROSENBERG D. Approche d'une polyuro-polydipsie chez le chien et le chat. *Le Point Vétérinaire*, 2000, **31**, 589-97.
- 162 SAHARIA P, MARGOLIS S, ZUIDEMA GD et CAMERON JL. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery*, 1977, **82** (1), 60-7.
- 163 SAKER KE, EDDY AL, THATCHER CD et KALNITSKY J. Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. *J Nutr*, 1998, **128** (12 Suppl), 2645S-7S.
- 164 SALMON JA et HIGGS GA. Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. *Br Med Bull*, 1987, **43** (2), 285-96.
- 165 SAMUELSSON B, BORGEAT P, HAMMARSTROM S et MURPHY RC. Leukotrienes: a new group of biologically active compounds. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 1980, **6**, 1-18.
- 166 SAMUELSSON B, GOLDYNE M, GRANSTROM E, HAMBERG M, HAMMARSTROM S et MALMSTEN C. Prostaglandins and thromboxanes. *Annu Rev Biochem*, 1978, **47**, 997-1029.
- 167 SAMUELSSON O, MULEC H, KNIGHT-GIBSON C, ATTMAN PO, KRON B, LARSSON R et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12** (9), 1908-15.
- 168 SCHICK MP, SCHICK RO et REINHART GA. The Role of Polyunsaturated Fatty Acids In the Canine Epidermis : Normal Structural and Functional Components, Inflammatory Disease State Components, and as Therapeutic Dietary Components. In CAREY DP, NORTON SA et BOLSER SM, *Recent Advances in Canine and Feline Nutritional Research*. Vol. 1. Wilmington, Orange Frazer Press, 1996, 267-75.
- 169 SCHLONDORFF D. Renal prostaglandin synthesis. Sites of production and specific actions of prostaglandins. *Am J Med*, 1986, **81** (2B), 1-11.

- 170 SCHMIDT EB, VARMING K, PEDERSEN JO, LERVANG HH, GRUNNET N, JERSILD C *et al.* Long-term supplementation with n-3 fatty acids, II: Effect on neutrophil and monocyte chemotaxis. *Scand J Clin Lab Invest*, 1992, **52** (3), 229-36.
- 171 SCHMITZ PG, O'DONNELL MP, KASISKE BL *et* KEANE WF. Glomerular hemodynamic effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation. *J Lab Clin Med*, 1991, **118** (2), 129-35.
- 172 SEPLOWITZ AH, CHIEN S *et* SMITH FR. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 1981, **38** (1-2), 89-95.
- 173 SIAM V. *Physiologie et rôle nutritionnel des lipides dans l'alimentation du chien (mise au point bibliographique)*. Thèse Méd. Vét. Maisons-Alfort, E.N.V. Alfort. 1992. 278 p.
- 174 SMITH MC *et* DUNN MJ. The role of prostaglandins in human hypertension. *Am J Kidney Dis*, 1985, **5** (4), A32-9.
- 175 SOUCI SW, FACHMANN W *et* KRAUT H. *Food Composition and Nutrition Tables*. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 2000. 1182 pages.
- 176 SPRECHER H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1486** (2-3), 219-31.
- 177 STEVENSON FT *et* KAYSEN GA. Hyperlipidemia and renal disease: the use of animal models in understanding pathophysiology and approaches to treatment. *Wien Klin Wochenschr*, 1999, **111** (8), 307-14.
- 178 STOFF JS. Prostaglandins and hypertension. *Am J Med*, 1986, **80** (1A), 56-61.
- 179 STOLL LL *et* SPECTOR AA. Functionnal and Ultrastructural Effects of Essential Fatty Acid Deficiency in Kidney Epithelial Cells. *Lipids*, 1995, **30** (12), 1093-103.
- 180 STRASSER T, FISCHER S *et* WEBER PC. Leukotriene B5 is formed in human neutrophils after dietary supplementation with icosapentaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, **82** (5), 1540-3.
- 181 TAYLOR GW *et* MORRIS HR. Lipoxxygenase pathways. *Br Med Bull*, 1983, **39** (3), 219-22.
- 182 UOTILA P *et* VAPAATALO H. Synthesis, pathways and biological implications of eicosanoids. *Ann Clin Res*, 1984, **16** (5-6), 226-33.
- 183 VAN DER HEIDE JJ, BILO HJ, DONKER JM, WILMINK JM *et* TEGZESS AM. Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med*, 1993, **329** (11), 769-73.
- 184 VANE JR *et* MONCADA S. Polyunsaturated fatty acids as precursors of prostaglandins. *Acta Cardiol Suppl*, 1979, **23**, 21-37.
- 185 VAUGHN DM *et* REINHART GA. Influence of Dietary Fatty Acid Ratios on Tissue Eicosanoid Production and Blood Coagulation Parameters in Dogs. In CAREY DP, NORTON SA *et* BOLSER SM, *Recent Advances in Canine and Feline Nutritional Research*. Vol. 1. Wilmington, Orange Frazer Press, 1996, 243-55.
- 186 VILLA E, GARCIA-ROBLES R, HAAS J *et* ROMERO JC. Comparative effect of PGE2 and PGI2 on renal function. *Hypertension*, 1997, **30** (3 Pt 2), 664-6.
- 187 WERTZ PW, SWARTZENDRUBER DC, ABRAHAM W, MADISON KC *et* DOWNING DT. Essential fatty acids and epidermal integrity. *Arch Dermatol*, 1987, **123** (10), 1381-4.
- 188 WHITE JV, FINCO DR, CROWELL WA, BROWN SA *et* HIRAKAWA DA. Effect of dietary protein on functionnal, morphologic, and histologic changes of the kidney during compensatory renal growth in dogs. *Am J Vet Res*, 1990, **52** (8), 1357-65.
- 189 WHITE JV, OLIVIER NB, REIMANN K *et* JOHNSON C. Use of protein-to-creatinine ratio in a single urine specimen for quantitative estimation of canine proteinuria. *J Am Vet Med Assoc*, 1984, **185** (8), 882-5.

- 190 WILKES RD, GOLDSTON RT et SEYBOLD IM. Urinalysis: the physical and
chemical examination. *Vet Med Small Anim Clin*, 1980, **75** (11), 1683-6.
- 191 WILLARD M, TVEDTEN H et TURNWALD GH. *Small animal clinical diagnosis
by laboratory methods*. Philadelphia, WB Saunders, 1989. 385 pages.
- 192 WYSS M et KADDURAH-DAOUK R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol
Rev*, 2000, **80** (3), 1107-213.

ANNEXE

Produit		Oméga 3 Antistress	Mega 65	CARDIOM3	OM3
Laboratoire Conditionnement		Oenobiol	Arkopharma	Isodisnatura	Isodisnatura
		60 capsules	45 gelules	60 capsules	60 capsules
Teneur en oméga 3	pour 100 g (g)	34	65	56	70
	par unité (mg)	250	409	500	450
ALA	pour 100 g (g)	27			
	par unité (mg)	200			
EPA	pour 100 g (g)		33	13	54
	par unité (mg)		208	117	350
DHA	pour 100 g (g)	7	22	39	8
	par unité (mg)	50	138	350	50
Vitamine E	pour 100 g (g)	0,34	0,25	0,22	0,3
	par unité (mg)	2,5	1,6	1,8	1,5
Valeur énergétique	pour 100 g (kCal)	760	811	694	727
	par unité (kCal)	5,65	5,1	6,2	5,2
Prix indicatif	par boîte	17 €	9 €	24 €	22 €
	par g d'oméga-3	1,13 €	0,49 €	0,80 €	0,81 €

ANNEXE I : Caractéristiques et prix indicatifs de quelques compléments alimentaires en oméga-3