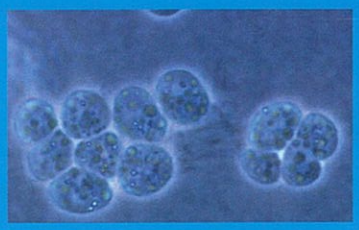
SCAN sur l'actualité sur la gestion de l'inflammation

SCAN

GESTION DE L'INFLAMMATION
Une nouvelle génération d'oméga 3



A BASE DE PHYTOPLANCTON
Résolution 3®
Un complément naturel

N°155 - Semaine du 19 au 25 novembre 2009 - 2e CAHIER

L'ESSENTIEL

L'actualité vétérinaire autrement

Publirédactionnel

Gestion de l'inflammation

Résolution de l'inflammation

De nouvelles découvertes pathobiol

Des études récentes montrent que l'arrêt du processus inflammatoire est en fait un phénomène actif sous contrôle de médiateurs nouvellement isolés tels que les résolvines. Cette découverte ouvre de nouvelles voies dans la gestion de l'inflammation, processus majeur qui intervient dans la plupart des maladies infectieuses, dégénératives, du Chien et du Chat, et dont la phase terminale fait l'objet de recherches actives.

Serge Martinod
DVM, PhD
Arcanatura
University of Connecticut - TIP
Groton CT 06340 - USA

Des efforts importants ont été déployés ces dernières années afin de comprendre les mécanismes moléculaires de l'inflammation et comment lutter contre celle-ci, une inflammation de trop longue durée ou trop intense pouvant avoir des effets délétères sur l'organe où elle siège et obérer son fonctionnement. Si la phase d'initiation est comprise depuis longtemps, en revanche, la phase tardive de l'inflammation était jusque-là mal définie. Les travaux d'une équipe de l'Ecole de Médecine de Harvard, dirigés par le professeur Charles Serhan, ont permis de comprendre cette phase appelée « résolution » ou « catabase » caractérisée par le retour à l'homéostasie du tissu enflammé.

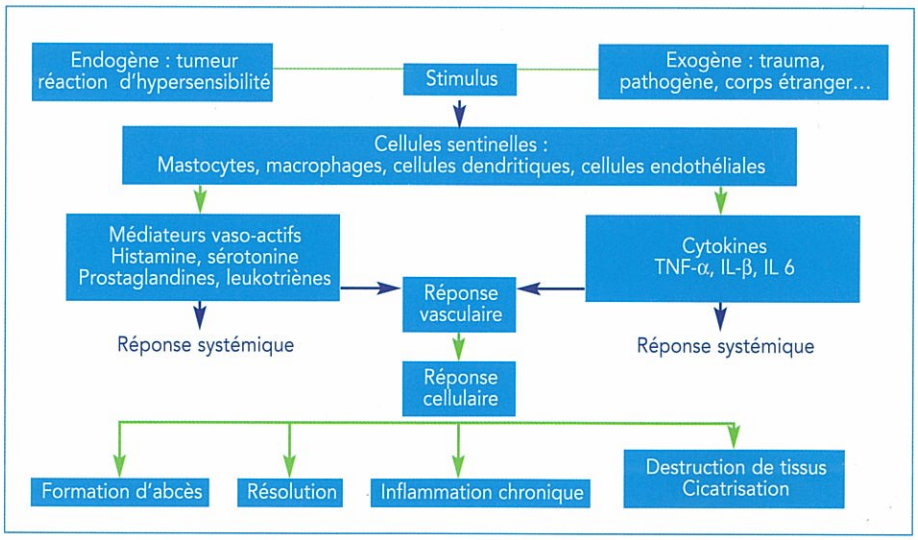
Quelques rappels sur l'inflammation

Il est maintenant acquis que les phases actives de l'inflammation responsables des signes cliniques (rougeur/chaleur/ douleur/gonflement), à savoir la phase vasculaire et la phase cellulaire, sont sous le contrôle de médiateurs chimiques comme les médiateurs lipidiques, prostaglandines et leucotriènes dérivés de l'acide arachidonique (lui-même dérivé des acides gras insaturés Oméga 6). C'est à leur niveau qu'agissent les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Il était admis jusqu'à présent que l'inflammation se terminait de façon passive lorsque les différents processus biologiques étaient épuisés. En fait, il a été démontré récemment par le professeur Serhan que, pour éviter le passage à la chronicité ou la perte de fonction par fibrose, une phase supplémentaire appelée « résolution » devait intervenir (cf. graph. 1).

Une phase de résolution est nécessaire pour éviter les séquelles de l'inflammation

Les médiateurs de la résolution

A l'exception des lipoxines dérivées de l'acide arachidonique, les médiateurs de la résolution de l'inflammation sont synthétisés à partir des acides gras polyinsaturés Oméga 3. Ainsi, l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20 : 5) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22 : 6), tous deux des acides gras



Graphique 1. *L'inflammation en résumé*

ogiques importantes

Graphique 2. *Utilisation des différents médiateurs lipidiques de l'inflammation en fonction du temps*

polyinsaturés Oméga 3 libérés des membranes cellulaires par la phospholipase A2, sont convertis notamment suite à un processus enzymatique important impliquant les cyclooxygénases (COX) et les lipooxygénases (LOX) en médiateurs appelés Résolvines (E ou D), Protectines ou Marésines.

L'inflammation apparaît donc comme un phénomène dynamique avec un changement de classe des Oméga 6 en Oméga 3 lors de la résolution (cf. graph. 2).

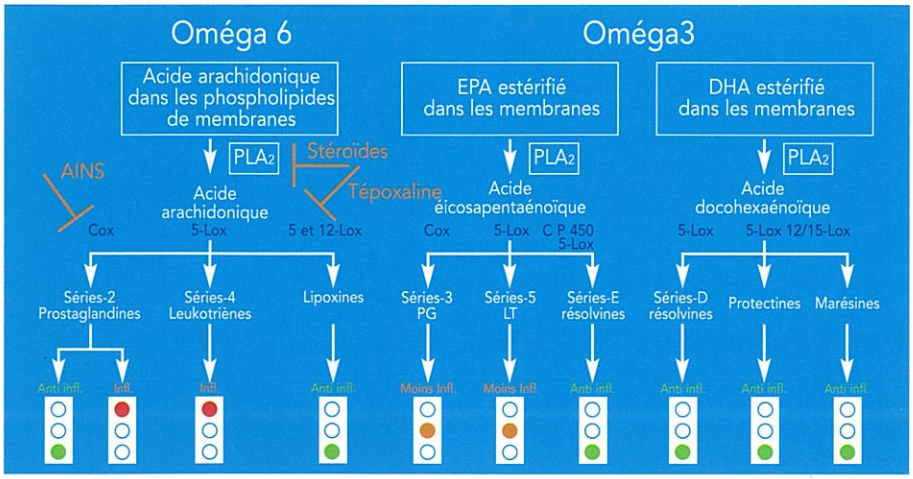
Conséquences thérapeutiques

Le schéma classique de l'inflammation est donc plus complexe qu'attendu (cf. graph. 3), et les conséquences sur le traitement ne sont pas négligeables.

En effet, ce sont les mêmes enzymes (phospholipase A2, cyclooxygénases et lipoxygénases) qui participent à la transformation des acides gras polyinsaturés en médiateurs pro-inflammatoires ou pro-résolution.

Il existe donc une compétition entre les différents systèmes pour l'utilisation de ces enzymes présentes en quantité limitée. De plus, l'utilisation d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens limite le déroulement de la résolution d'une part en éliminant les PGE2 et PGD2 et d'autre part en inhibant les enzymes responsables de la formation des médiateurs.

La résolution de l'inflammation passe par un changement d'équilibre entre oméga 3 et oméga 6



Graphique 3. *Récapitulatifs des médiateurs de l'inflammation et de leurs précurseurs.*

Enfin, l'EPA donne naissance à des résolvines pro- résolution mais aussi à des prostaglandines de série 3 et des leucotriènes de série 5 partiellement inflammatoires bien que moins actives que les séries 2 et 4 respectivement. Le DHA cependant ne donne naissance qu'à des médiateurs pro-résolution sans aucun rôle inflammatoire. ■

La phase de résolution de l'inflammation

La résolution de l'inflammation, c'est-à-dire le retour à l'homéostasie, repose sur la réalisation d'un certain nombre de processus :

- élimination de la cause de l'inflammation,
- neutralisation et destruction des médiateurs chimiques,
- retour au flot sanguin et à la perméabilité capillaire normale,
- cessation de la migration des leucocytes,
- apoptose, mort cellulaire des neutrophiles et phagocytose de ceux-ci par les macrophages,
- disposition de l'exsudat, de la fibrine par phagocytose par les macrophages et drainage par le système lymphatique,
- régénération des tissus.

Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, la fin de l'inflammation n'est pas un phénomène passif sans contrôle réel : il s'agit au contraire d'un processus très actif sous la dépendance de médiateurs lipidiques dérivés des acides gras insaturés.

La supplémentation en Oméga 3
Un intérêt prouvé dans la résolution

La phase de résolution de l'inflammation (ou « catabase ») est un phénomène actif coordonné par des médiateurs pro-résolution : les résolvines (séries E et D), protectines et marésines. Ces médiateurs pro-résolution sont synthétisés par l'organisme à partir du DHA (acide docosahexaénoïque) et dans une plus faible mesure à partir de l'EPA (acide eicosapentaénoïque) qui sont deux types d'Oméga 3. Assurer un apport suffisant en DHA et EPA chez les chiens et les chats est donc indispensable en complément des traitements des maladies inflammatoires, pour favoriser la catabase et éviter la chronicité de l'inflammation.

Le DHA est le composé le plus avancé dans la voie métabolique des Oméga 3. C'est le précurseur le plus puissant des médiateurs de la résolution de l'inflammation.

Données cliniques et modèles expérimentaux

Ce rôle a été confirmé en clinique humaine dans de nombreux modèles animaux de colite, péritonite, néphrite, dermatite, asthme, ischémie, rétinopathie, gingivite, pleurite, œdème et choc endotoxinique.

L'utilisation de la résolvine D2 dérivée du DHA a permis de réduire la mortalité par diminution de la migration des neutrophiles, réduction de la production excessive des cytokines et activation de la phagocytose par les macrophages.

De nombreuses études ont démontré l'intérêt de l'utilisation du DHA et de l'EPA dans le traitement de l'arthrite, soit directement (réduction des signes cliniques), soit en permettant une diminution du dosage et de la durée du traitement avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (jusqu'à 33% de réduction en temps et en quantité de la dose d'AI).

Ces bons résultats sont confirmés chez le chien sur des modèles expérimentaux (résection des ligaments croisés du genou pour l'arthrite et en cardiologie) et en essais cliniques avec réduction de la douleur dans les cas de dermatites. Il est impossible toutefois de préciser si ces effets positifs sont dus à l'activité directe, à la promotion de la résolution ou aux deux à la fois.

Le DHA est le précurseur des médiateurs de la résolution

Les sources d'Oméga 3

Le DHA et l'EPA ne sont pas en théorie des acides gras « essentiels » car les animaux peuvent les synthétiser. Néanmoins, en raison du faible rendement de transformation, la seule façon de fournir ces acides gras aux animaux, et donc la possibilité de synthétiser les médiateurs de la résolution, est de les fournir directement sous forme de compléments alimentaires. Le DHA et l'EPA se trouvent dans les poissons des mers froides (saumon, hareng, thon, maquereau…), les mammifères marins, les fruits de mer et certaines algues composant le phytoplancton.

Fondamentaux de la supplémentation en Oméga 3

Type de molécule

Les Oméga 3 d'origine végétale terrestre, extraits du soja ou du lin par exemple, sont peu utilisables chez le Chien et le Chat pour le contrôle de l'inflammation. Ils se présentent en effet sous forme d'acide alpha linoléïque, très peu métabolisable en DHA par nos carnivores domestiques. Seul le milieu marin peut fournir des apports essentiels de DHA et éventuellement de son précurseur l'EPA (cf. graph. 4).

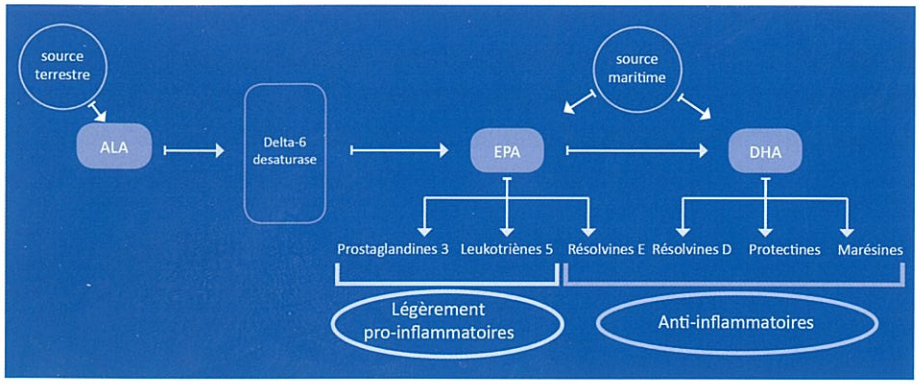
Toutefois, il est à noter que la transformation de l'EPA en DHA n'est pas optimale

Rôle anti-inflammatoire des médiateurs pro-résolution

Les résolvines E et D, les protectines et les marésines interviennent à de nombreux niveaux dans la résolution de l'inflammation :

- elles stoppent la migration des neutrophiles,
- elles permettent le retour de la perméabilité des capillaires à la normale,
- elles stimulent le recrutement des macrophages,
- elles stimulent la phagocytose des neutrophiles par les macrophages,
- elles inhibent le TNF-α (tumor necrosis factor alpha) et l'IL-1β (interleukin 1 beta),
- elles facilitent l'élimination des chémokines,
- elles bloquent les signaux impliqués dans la douleur,
- elles freinent la formation de tissus fibreux,
- elles inhibent la formation d'anions superoxydes.

de l'inflammation



Graphique 4. *Récapitulatifs des médiateurs de l'inflammation et de leurs précurseurs*

chez nos animaux. En revanche, les algues permettent d'obtenir des taux en DHA très élevés.

Forme de présentation

Le DHA est fragile. Il doit être présenté sous des formes galéniques qui le protègent de l'air et de la lumière, et conservé au froid.

Dose

Les doses de DHA favorisant la résolution de l'inflammation doivent être supérieures à 15 mg/kg de poids corporel/jour pour être efficaces.

L'utilisation de DHA et EPA doit se faire en quantité suffisante dès le début de l'inflammation et se poursuivre quelques jours après la disparition des symptômes. ■

Il est important de gérer l'inflammation en phase aiguë, mais sa résolution doit aussi être envisagée.

Gestion globale de l'inflammation

- Éliminer la cause de l'inflammation

Le traitement est très variable car adapté à la cause : anti-infectieux pour une infection bactérienne, agent chondroprotecteur pour un problème articulaire chronique, retrait d'un épillet ou d'un point de suture pour un problème mécanique…

- Utiliser les anti-inflammatoires avec précaution

Les AINS et AIS ont leur place dans l'arsenal thérapeutique du clinicien, mais en raison de leur toxicité à long terme et leur potentiel inhibiteur sur le déroulement de la résolution, il est préférable de diminuer la durée du traitement et les doses utilisées.

- Promouvoir la résolution de l'inflammation

Pour l'instant, le seul moyen par lequel les taux de résolvines, protectines et marésines peuvent être augmentés sur le site de l'inflammation est l'administration de leurs précurseurs, les acides gras polyinsaturés Oméga 3 DHA et EPA.

Références

Calder, P.C. 2006. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. Am. J. Clin. Nutr. 83, 1505S-1519S.

Domingo, J.L., Bocia, A., Marti-Cid, R. and Llobet, J.M. 2007. Benefit and risk of fish consumption. Part II: RIBEPEIX a computer program to optimize the balance between the uptake of omega 3- fatty acids and chemical contaminants. Toxicology, 230, 227-233.

Filburn, C.R. and Griffin, D. 2005. Canine plasma and erythrocyte response to a docosahexaenoic acid-enriched supplement: characterization and potential benefits. Veterinary Therapeutics, 6, 29-42.

Galarraga, B., Ho, M., Youssef, H.M., McMahon, H., Hall, C., Ogston, S., Nuki, G., Belch, J.J.F. 2008. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non steroidal anti-inflammatory sparing agent in rheumatoid arthritis, Rheumatology, 47, 665-669.

Goldberg, R.J. and Katz, J. 2007. A meta-analysis of the analgesic effect of omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. Pain, 129, 210-223.Proudman, S.M., Cleland, L.G., James, M. J 2008. Dietary omega-3 fats for treatment of inflammatory joint disease: efficacy and utility. Rheum. Dis. Clin. N. Am. 34, 469-479.

Hansen, R.A., Harris, M.A., Pluhar, E., Motta, T., Brevard, S., Ogilvie, G.K., Fettman, M.J., Allen, K.G.D. 2008. Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovial of dogs with inflammatory joint disease. J. Nutr. Biochem. 19, 101-108

Kasuga, K., Yang, R., Porter, T.F., Agarwal, N., Petasis, N.A., Irimia, D., Toner, M., Serhan, C.N. 2008. Rapid appearance of resolving precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. J. Immunol. 181, 8677-8687.

Mahaffey, K.R., Clickner, R.P. and Jeffries, R.A. 2008. Methylmercury and omega 3- fatty acids: Co- occurrence of dietary sources with emphasis on fish and shellfish. Environmental Research, 107, 20-29.

Saevik, B.K., Bergvall, K., Holm, B.R., Siajonmaa-Koulumies, L.E., Hedhammar, A., Larsen, S., Kristensen, F. 2004. A randomized controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. Vet. Dermatol. 15, 137-145.

Serhan, C. N. 2008. Systems approach with inflammatory exudates uncovers novel anti-inflammatory and pro-solving mediators. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 79, 157-163.

Serhan, C. N., Yacoubian, S., Yang, R. 2008. Anti-inflammatory and prosolving lipid mediators. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 3, 279-312.

Spite, M., Horling, L.V., Yang, R., Cooper, D., Petosis, N.A., Flower, R.J., Peretti, M., Serhan, C.N. 2009. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and control s microbial sepsis. Nature, 461, 1287-1292.

Oméga 3 extraits des algues
Des avantages écologiques majeurs

Les algues offrent une source innovante et exceptionnelle de DHA (acide docosahexaénoïque). Cette molécule de la famille des Oméga 3 est essentielle pour la synthèse des médiateurs du processus actif de la résolution de l'inflammation. Cultiver le phytoplancton permet de proposer un produit parfaitement sain et exempt de polluants.

Une alternative au pillage des ressources maritimes

Les ressources en poissons des océans et des mers sont pillées sans aucun scrupule. La faible population aquatique restante évolue dans un environnement toxique. Les contaminants s'accumulent dans les organismes et se concentrent jusqu'à nous affecter, ainsi que nos animaux.

Les acides gras Oméga 3 à longue chaîne, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (ADH) sont produits par des algues marines et se retrouvent un peu plus loin dans la chaîne alimentaire principalement chez les poissons de mer gras tels que le thon et les sardines. Actuellement extraits à partir d'huiles de poisson, il est cependant important d'identifier une autre source durable pour pallier l'appauvrissement des sources naturelles.

Cultiver le phytoplancton dans un environnement sain et de manière raisonnée garantit l'obtention d'Oméga 3 de meilleure qualité tout en préservant la biodiversité marine. A l'inverse de l'huile de poisson qui peut contenir des métaux lourds et des pesticides en raison de la pollution des océans, l'huile obtenue à partir des algues en culture est pure et non toxique.

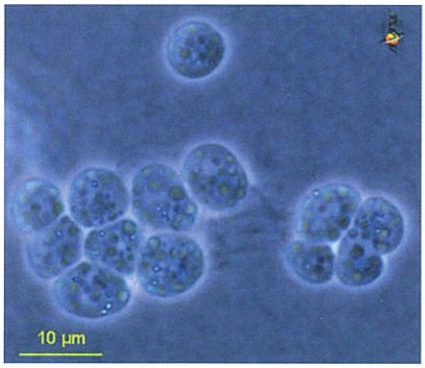
Protéger la biodiversité et la qualité de l'eau

Actuellement, les principales sources d'Oméga 3 sont terrestres (soja principalement…) ou maritimes (poissons gras). Mais cultiver du soja contribue à la déforestation de l'Amazonie et, par ailleurs, il faut pêcher 500 kg de poissons pour obtenir un litre d'huile, et cela entre autres pour produire des Oméga 3. Ces choix sont dramatiques pour l'environnement, inutiles et véritablement obsolètes.

Favoriser les techniques nouvelles

Dans la chaîne alimentaire, le phytoplancton est la première source d'Oméga 3. Les poissons obtiennent leurs Oméga 3 en consommant des algues.

Aujourd'hui, la biotechnologie permet de cultiver ces algues unicellulaires (cf. photo) en milieu parfaitement sain et contrôlé afin d'obtenir

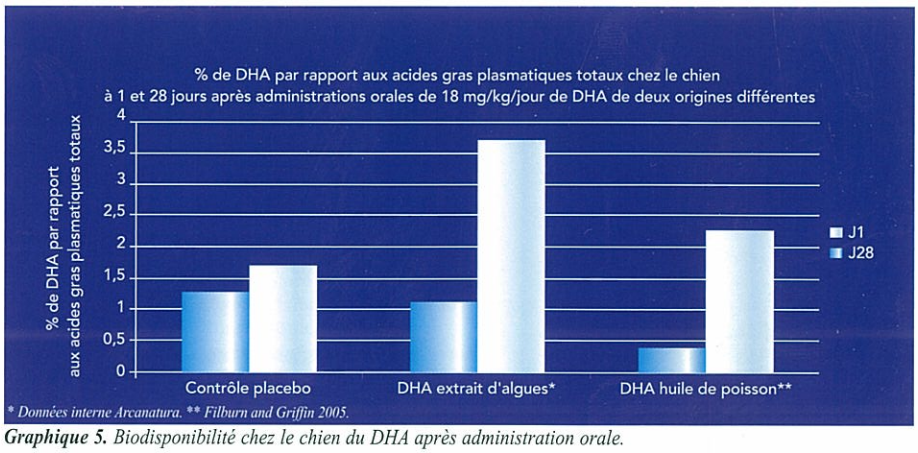


Algues de phytoplancton.

des concentrations importantes de DHA pur. L'utilisation de DHA provenant d'algues et non de poissons a des avantages écologiques majeurs : la culture d'une tonne de ces algues absorbe 2,2 tonnes de CO_2, permettant de réduire ainsi notre empreinte carbone. Le prélèvement de l'oméga-3 DHA directement à la source (l'algue) préserve la biodiversité et évite les pêches intensives.

Une excellente biodisponibilité

Les différentes études de biodisponibilité chez le chien du DHA extrait d'algues ont montré des taux plasmatiques en DHA au moins aussi élevés que ceux rapportés dans la littérature pour des produits à base d'huile de poisson (cf. graph. 5). ■



Graphique 5. *Biodisponibilité chez le chien du DHA après administration orale.*

Résolution-3®

Un supplément nutritionnel riche en Oméga 3 (DHA et EPA)

Les laboratoires Arcanatura commercialisent le DHA sous le nom « Résolution-3® ». Ce nouveau produit s'inscrit parfaitement dans leur ligne de spécialités naturelles et appuie leur souci de protection de l'environnement : les Oméga 3 ne proviennent pas du poisson mais d'algues cultivées sainement et naturellement. Les actions menées par Arcanatura montrent son engagement pour des solutions innovantes naturelles pour la santé de nos animaux.

Des études récentes montrent que l'arrêt du processus inflammatoire est en fait un phénomène actif. Résolution-3® est la nouvelle solution Arcanatura dans la gestion de l'inflammation. Les caractéristiques de Résolution-3® font de ce supplément nutritionnel à base d'extraits d'algues une véritable innovation. Résolution-3® garantit un apport en Oméga 3 de grande qualité et suffisamment dosé.

Composition et dosage

Résolution-3® contient deux acides Oméga 3 : le DHA (acide docosahexaénoïque) et l'EPA (acide eicosapentaénoïque) aux doses respectives de 350 et 50 mg/ml. Deux présentations existent : capsules dans un pot en verre ou liquide en flacon doseur.

Recyclabilité et conservation des principes actifs

Les présentations de Résolution-3® sont hautement recyclables et respectent l'intégrité de ses principes actifs. Les laboratoires Arcanatura ont fait le choix de deux présentations prévenant le contact avec l'air et la lumière : des capsules en pot de verre teinté et un flacon doseur Airless.

La dose recommandée est habituellement de une capsule ou 2 pressions à la pompe pour 20 kg de poids par jour. Le pot de verre contient 30 capsules.

Afin de favoriser la prise, il est préférable de verser le contenu de la capsule sur la nourriture de l'animal.

Un supplément nutritionnel pour favoriser la résolution de l'inflammation

Utilisation

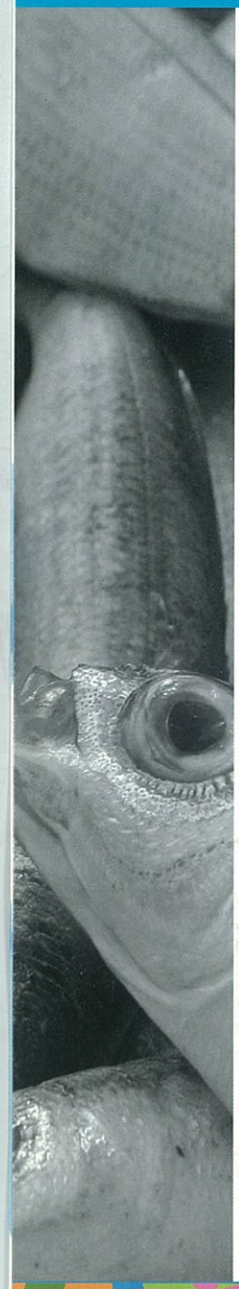
Ce supplément nutritionnel est utilisé pour favoriser le développement des fonctions cognitives et la résolution de l'inflammation. Le DHA et l'EPA sont très fragiles et s'oxydent facilement ; les capsules doivent être conservées au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C et à l'abri de la lumière.

Promouvoir la résolution de l'inflammation est dispensable pour mieux la gérer et éviter le passage à la chronicité. Un apport suffisant en DHA et EPA est réalisable sous forme de supplément nutritionnel en complément des traitements des pathologies inflammatoires chez les animaux. ■

Les « Webinars » ou l'information au coût carbone réduit

Les Webinars sont la dernière innovation d'Arcanatura. Ces séminaires virtuels (le mot vient de la contraction des termes anglais « web » et « seminars ») se tiennent en lieu et place des habituels colloques. Les prescripteurs sont invités à choisir le sujet et le moment où ils souhaitent accéder à l'information en s'inscrivant dans le Centre de Formation Virtuelle. Les Webinars offrent une véritable interactivité entre le public et l'intervenant, en plus d'une grande flexibilité horaire. L'inscription gratuite est très simple et la participation l'est tout autant. Pour accéder à ces formations en temps réel et à distance, il suffit de contacter le centre à partir du site www.arcanatura.com puis de se laisser guider.

Après Copronat® Arcanatura lance Résolution 3™



Arcanatura dit non à la surpêche et choisit les algues, plus riches en DHA, pour produire ses Oméga 3.

Chez Arcanatura, les Oméga 3 ne proviennent pas du poisson mais d'algues cultivées sainement et naturellement.
Pour **Résolution 3™**,
Arcanatura produit surtout des Oméga 3 de type DHA qui sont les plus efficaces.

Pour une gestion optimale de la résolution de l'inflammation,

choisir **Résolution 3™**, c'est choisir le meilleur dans votre pratique professionnelle, et le meilleur pour l'environnement.
Pensez-y.

CHIENS et CHATS
en pot de 30 capsules

Photographie : fotolia.com - 967 - Conception graphique : G.FARGETTON

ARCANATURA

Science et Nature pour nos animaux
Science and Nature for our animals
Ciencia y Naturaleza para nuestros animales

Dossier technique complet sur **www.arcanatura.com**

Tél. 04 67 53 10 55