



HAL
open science

Intérêt de l'ajout de graines de Chia chez le chien cancéreux : synthèse bibliographique et proposition d'un protocole de recherche clinique

Elisa Scannavino

► To cite this version:

Elisa Scannavino. Intérêt de l'ajout de graines de Chia chez le chien cancéreux : synthèse bibliographique et proposition d'un protocole de recherche clinique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04163411v2

HAL Id: dumas-04163411

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04163411v2>

Submitted on 29 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

INTERET DE L'AJOUT DE GRAINES DE CHIA CHEZ LE CHIEN CANCEREUX : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE ET PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

**SCANNAVINO Elisa, Jeanne,
Michèle**

Directrice de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO

JURY

PRESIDENTE :

Mme Armelle DIQUELOU

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :

Mme Nathalie PRIYMENKO

Mme Lydie BRET

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

M. David SAYAG

Docteur vétérinaire à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie Pathologique*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
- M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
- Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
- Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
- Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

Remerciements

A Madame le Professeur Armelle Diquélou
Professeur à l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse
Médecine interne

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Madame le Docteur Nathalie Priymenko
Maître de conférences à l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse
Alimentation

Pour m'avoir encadrée au cours de ce travail fascinant et pour son accompagnement,
Très chaleureux remerciements.

A Madame le Docteur Lydie Bret
Maître de conférences à l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse
Physique et Chimie biologiques et Médicales

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de prendre part à ce jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur David Sayag
Docteur vétérinaire
Oncologie

Pour son soutien et son enthousiasme dès la naissance de ce projet, et pour m'avoir
fait l'honneur d'accepter de prendre part à ce jury de thèse,
Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Tiphaine Blanchard
Résidente ECVCN
Alimentation

Pour ses conseils et encouragements tout au long de ce travail,
Sincères remerciements.

Table des matières

Table des illustrations.....	11
Liste des annexes.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
I. Les conséquences métaboliques et digestives du cancer et de sa prise en charge.....	23
a. Le syndrome anorexie-cachexie lors de cancer : présentation, importance et physiopathologie.....	23
i. Présentation et importance du syndrome anorexie-cachexie.....	23
ii. L'implication de l'inflammation systémique dans la physiopathologie du syndrome anorexie-cachexie.....	24
1. Les cytokines inflammatoires sont à l'origine d'une inadéquation entre les apports et les besoins énergétiques et protéiques.....	24
2. Influence de l'inflammation systémique sur l'homéostasie de la barrière intestinale et sur le microbiote digestif.....	25
iii. Valeur pronostique du syndrome anorexie-cachexie.....	28
b. Présentation des effets indésirables digestifs dans le cadre d'un traitement médical antinéoplasique.....	29
i. Fréquence des effets indésirables et identification de facteurs de risque.....	29
ii. Physiopathologie des troubles digestifs dans le cadre d'une chimiothérapie.....	30
iii. Interactions entre le microbiote digestif et la chimiothérapie.....	31
iv. Conséquences des effets indésirables liés à la mise en place d'un traitement médicamenteux antinéoplasique sur le pronostic du patient.....	33
II. Intérêt de certains nutriments sur les conséquences métaboliques et digestives du cancer et/ou de sa prise en charge.....	35
a. Les acides gras oméga 3.....	35
i. Présentation des acides gras poly-insaturés.....	35

ii.	Principales sources alimentaires et absorption des acides gras oméga 3.....	36
	1. Les principales sources animales et végétales d'acides gras oméga 3.....	36
	2. Absorption des acides gras oméga 3.....	38
	3. Distribution des acides gras oméga 3 dans l'organisme, à travers l'exemple du rat.....	38
iii.	Métabolisme des acides gras oméga 3.....	41
	1. Synthèse des acides gras oméga 3 à longue chaîne.....	42
	2. L'intégration des acides gras oméga 3 dans la membrane plasmique.....	45
iv.	Action anti-inflammatoire des acides gras oméga 3.....	45
	1. Effets sur la composition des radeaux lipidiques et conséquences sur la transduction d'un stimulus inflammatoire.....	45
	2. Influence des acides gras oméga 3 sur la synthèse des eicosanoïdes.....	47
	3. Effets sur la synthèse des médiateurs pro-résolveurs spécialisés.....	47
	4. Actions sur la synthèse des cytokines pro-inflammatoires.....	47
v.	Influence des acides gras oméga 3 sur le métabolisme musculaire.....	49
vi.	Effet anti-lipolytique de l'acide eicosapentaénoïque.....	50
b.	Les antioxydants.....	51
i.	Les oxydants.....	51
	1. Présentation des principaux oxydants.....	51
	2. Les rôles physiologiques des oxydants.....	52
ii.	Les antioxydants.....	52
iii.	Le stress oxydatif.....	53
	1. Lien entre le stress oxydatif et le cancer chez le chien.....	53
	2. Les biomarqueurs du stress oxydatif.....	55

c.	Les fibres.....	57
i.	Présentation.....	57
ii.	Influence des fibres sur le microbiote digestif.....	57
1.	Présentation du microbiote digestif du chien.....	57
2.	L'utilisation des fibres fermentescibles par le microbiote digestif.....	57
iii.	Intérêt de l'utilisation des fibres dans la gestion des diarrhées.....	59
III.	Présentation de l'intérêt potentiel de la graine de chia dans la prise en charge de l'inflammation et des troubles digestifs causés par le cancer et sa prise en charge.....	61
a.	Présentation générale de la graine de chia.....	61
i.	Histoire de la graine de chia.....	61
ii.	Utilisations actuelles dans l'industrie agro-alimentaire et dans le domaine de la santé humaine et animale.....	61
b.	Composition de la graine de chia.....	62
i.	Les protéines.....	62
ii.	Les acides gras.....	64
iii.	Les fibres.....	65
iv.	Les antioxydants.....	66
v.	Les vitamines.....	66
vi.	Les minéraux.....	67
c.	Effets thérapeutiques de la graine de chia décrits à ce jour.....	67
i.	Utilisation topique de la graine de chia comme cicatrisant.....	67
ii.	Les effets de la graine de chia démontrés <i>in vitro</i>	68
1.	Effet anti-tumoral de la graine de chia.....	68
2.	Effets de la graine de chia sur l'efficacité de la chimiothérapie.....	70
iii.	Effets démontrés <i>in vivo</i>	70
1.	Effets de la graine de chia sur la toxicité de la chimiothérapie.....	70
2.	Gestion de l'hypercalcémie ionisée idiopathique chez le chat.....	71

3. Application à la prise en charge de l'obésité et du syndrome métabolique.....	71
4. Effets sur le tube digestif.....	78
5. Action antioxydante.....	78
6. Influence sur la fonction cognitive.....	79
Conclusion et perspectives.....	83
Références bibliographiques.....	87
Annexes.....	103

Table des illustrations

Figures

Figures 1.a et 1.b : Note d'état corporel et estimation de l'amyotrophie, chez des chiens lors du diagnostic d'un cancer (d'après Michel *et al.*, 2004).

Figure 2 : Estimation de la perte de poids au cours de l'année précédant le diagnostic d'un cancer, chez le chien (d'après Michel *et al.*, 2004).

Figure 3 : Rôle des cytokines inflammatoires dans la physiopathologie du syndrome anorexie-cachexie (d'après Pottel *et al.*, 2014 ; Gorjao *et al.*, 2019).

Figure 4 : Incidence des diarrhées selon la molécule antinéoplasique utilisée, en pourcentage de chiens traités, sur un total de 426 séances de chimiothérapie réalisées sur 60 chiens entre juin 2017 et mars 2019 (d'après Fournier *et al.*, 2021).

Figure 5 : Résumé expliquant le lien entre le cancer, la chimiothérapie et les troubles digestifs associés.

Figure 6 : Formules topologiques de l'acide α -linoléique, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque (d'après Tvrzicka *et al.*, 2011).

Figure 7 : Formules topologiques de l'acide linoléique et de l'acide arachidonique (d'après Tvrzicka *et al.*, 2011).

Figure 8 : Les étapes de la biosynthèse de l'acide α -linoléique à partir d'acétyl-coenzyme A, chez les végétaux (d'après Tang et Meng, 2018).

Figure 9.a et 9.b : Concentrations en acide α -linoléique, en acide eicosapentaénoïque et en acide docosahexaénoïque dans la circulation (A) et les tissus (B) chez le rat après supplémentation avec des sources végétales d'acides gras essentiels, par voie orale (d'après Lin et Salem, 2007).

Figure 10 : Evolution des concentrations plasmatiques en acide α -linoléique au cours du temps après ingestion de 1,3 milligramme d'acide α -linoléique ou de placebo par des femmes à jeun (d'après Nieman *et al.*, 2015).

Figure 11 : Proportions d'acide α -linoléique et d'acide linoléique utilisées dans les réactions du catabolisme, déposées dans les tissus ou converties en leurs métabolites, chez le rat (d'après Lin et Salem, 2007).

Figure 12 : Présentation des enzymes communes à la conversion de l'acide α -linoléique en acide eicosapentaénoïque puis en acide docosahexaénoïque et à la conversion de l'acide linoléique en acide docosapentaénoïque (d'après Tsoukalas *et al.*, 2019).

Figure 13 : Voies classique et alternative de la conversion de l'acide linoléique en acide arachidonique, chez le chat (d'après Bauer, 2008).

Figure 14 : Conséquences de l'intégration de l'acide docosahexaénoïque (DHA) dans la membrane plasmique des cellules inflammatoires sur la transduction d'un message pro-inflammatoire extra-cellulaire (d'après Wassall *et al.*, 2018).

Figure 15 : Synthèse de l'action inhibitrice de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide arachidonique (AA) sur le facteur de transcription des cytokines pro-inflammatoires NF- κ B (d'après Hinz et Scheidereit, 2014 ; Hadi *et al.*, 2015 ; Korbecki *et al.*, 2019).

Figure 16 : Conséquences de la peroxydation des acides gras poly-insaturés sur les lipides membranaires, les protéines et l'ADN (d'après Pohl et Jovanovic, 2019 ; Valko *et al.*, 2007).

Figure 17 : Relations entre le stress oxydatif, le cancer et la chimiothérapie ; intérêt potentiel d'un apport en antioxydants.

Figure 18 : Intérêt de l'utilisation des prébiotiques dans la modulation du microbiote digestif et sur le renforcement de la barrière intestinale.

Figure 19 : Composition de la graine de chia (d'après Valdivia-López et Tecante, 2015).

Figure 20 : Comparaison de la digestibilité des protéines de la graine de chia et d'autres végétaux, par rapport à la caséine, d'après des mesures réalisées *in vitro* (d'après Grancieri *et al.*, 2019).

Figure 21 : Profil en acides gras de la graine de chia (d'après USDA ARS, 2022).

Figure 22 : Teneurs moyennes en acides gras oméga 3 et 6 pour 100 grammes de différentes sources d'acides gras poly-insaturés d'origine végétale (d'après Ciquel, 2022).

Figure 23 : Pourcentage d'acides gras poly-insaturés de différentes huiles végétales par rapport aux lipides totaux (d'après Marcinek et Krejpcio, 2017).

Figure 24 : Comparaison de la teneur en fibres totales de divers aliments (d'après Ciqual, 2022).

Figure 25 : Mesures de la viabilité des cellules tumorales issues de cancer du sein humain (MCF-7), exposées à différentes concentrations d'huile de graines de chia, *in vitro* (d'après Ortega et Campos 2020).

Figure 26 : Evaluation de l'effet antiprolifératif de l'extrait éthanolique de graines de chia, sur des cellules de cancer du poumon chez l'Homme (A549) (d'après Güzel *et al.*, 2020).

Figure 27 : Protocole de supplémentation en huile de chia afin d'étudier l'influence de la graine de chia sur les performances sportives, chez l'Homme (d'après Nieman *et al.*, 2015).

Figure 28 : Légende des figures 29 à 31.

Figure 29 : Organisation des séances de chimiothérapie d'un animal traité pour un lymphome, avec le protocole dit « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone).

Figure 30 : Organisation des séances de chimiothérapie d'un animal traité pour un mastocytome, avec le protocole vinblastine/prednisolone.

Figure 31 : Organisation des séances de chimiothérapie d'un animal traité pour un mastocytome, avec le protocole vinblastine/lomustine/prednisolone.

Tableaux

Tableau 1 : Classement des principaux motifs d'euthanasie relevés sur une population de 307 chiens au sein d'un centre hospitalier vétérinaire universitaire, en Italie (d'après Pugliese *et al.*, 2022).

Tableau 2 : Principales causes de décès relevées sur une population de 307 chiens au sein d'un centre hospitalier vétérinaire universitaire, en Italie (d'après Pugliese *et al.*, 2022).

Tableau 3 : Facteurs de risque favorisant l'apparition d'effets indésirables graves au cours d'une chimiothérapie.

Tableau 4 : Comparaison des teneurs en acides α -linoléique, eicosapentaénoïque, docosahexaénoïque et linoléique de quelques sources végétales et animales.

Tableau 5 : Pics de concentration de l'acide α -linoléique, de l'acide eicosapentaénoïque et de l'acide docosahexaénoïque dans la circulation et les tissus chez le rat après supplémentation avec des sources végétales d'acides gras essentiels par voie orale (d'après Lin et Salem, 2007).

Tableau 6 : Profil en acides aminés de la graine de chia (d'après Ziemichód *et al.*, 2019).

Tableau 7 : Antioxydants présents dans la graine de chia (d'après Grancieri *et al.*, 2019 ; Ciquál, 2022).

Tableau 8 : Vitamines B présentes dans la graine de chia (d'après Ciquál, 2022).

Tableau 9 : Protocoles de supplémentation en graines de chia de rats dyslipidémiques et insulino-résistants (d'après Chicco *et al.*, 2008 ; da Silva *et al.*, 2016 ; Creus *et al.*, 2017 ; Fernández-Martínez *et al.*, 2019 ; Da Silva *et al.*, 2019 ; Creus *et al.*, 2020).

Tableau 10 : Protocoles de supplémentation en graines de chia d'adultes et d'enfants obèses ou en surpoids (d'après Nieman *et al.*, 2009 ; Tavares Toscano *et al.*, 2014 ; da Silva *et al.*, 2020).

Tableau 11 : Protocoles de supplémentation en graines de chia d'adultes obèses ou en surpoids atteints de diabète de type 2 (d'après Vuksan *et al.*, 2007 ; Brissette *et al.*, 2013 ; Vuksan *et al.*, 2017b ; Alwosais *et al.*, 2021).

Tableau 12 : Protocoles d'étude de médecine humaine s'intéressant à l'effet satiétogène de la graine de chia (d'après Ayaz *et al.*, 2017 ; Vuksan *et al.*, 2017a).

Tableau 13 : Protocoles de supplémentation en graines de chia chez des rats atteints de la maladie d'Alzheimer afin d'étudier son impact sur la fonction cognitive (d'après Rui *et al.*, 2018 ; Bilgic *et al.*, 2018 ; Schreyer *et al.*, 2020).

Tableau 14 : Proposition d'un protocole de supplémentation en graines de chia, en fonction du poids réel du chien traité.

Liste des annexes

Annexe 1 : Protocole proposé, accepté par le comité d'éthique.

Annexe 2 : Accord du comité d'éthique.

Annexe 3 : Déroulement du protocole dit « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone).

Annexe 4 : Déclaration de consentement éclairé, destinée aux propriétaires des chiens recrutés.

Annexe 5 : Fiche de renseignements à remplir lors du recrutement d'un patient.

Annexe 6 : Méthode de notation des selles à destination des propriétaires.

Annexe 7 : Tableau de suivi hebdomadaire à destination des propriétaires, à remplir quotidiennement.

Annexe 8 : Grille d'évaluation de la qualité de vie des patients, fournie par ONCOnseil pour les patients suivis par le Docteur Vétérinaire David Sayag (DIPL. ECVIM-CA).

Annexe 9 : Document de suivi complété lors des séances de chimiothérapie.

Annexe 10 : Grille d'évaluation de la note d'état corporel.

Annexe 11 : Guide d'estimation de l'amyotrophie.

Annexe 12 : Document de suivi en hospitalisation.

Liste des abréviations

AA : acide arachidonique

AGPI : acides gras poly-insaturés

ALA : acide α -linoléique

AOPP : produits de l'oxydation des protéines ou « Advanced Oxidation Protein Products »

CRP : protéine C-réactive

DHA : acide docosahexaénoïque

EPA : acide eicosapentaénoïque

FRAP : état de réduction ferrique du plasma ou « Ferric Reducing-Antioxidant Power »

HDL : lipoprotéine de haute densité ou « High Density Lipoprotein »

IL1 : interleukine 1

IL6 : interleukine 6

IL8 : interleukine 8

IL10 : interleukine 10

IFN- γ : interféron gamma

LA : acide linoléique

LDL : lipoprotéine de faible densité ou « Low Density Lipoprotein »

LMF : facteur de mobilisation lipidique ou « Lipid Mobilizing Factor »

LPS : lipopolysaccharide

MDA : malondialdéhyde

mTOR : cible de la rapamycine chez les mammifères ou « Mammalian Target of Rapamycin »

NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NF- κ B : facteur nucléaire-kappa B

PIF : facteur d'induction de la protéolyse ou « Proteolysis Inducing Factor »

PPAR : récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes ou « Peroxisome Proliferator Activated Receptors »

qPCR : réaction en chaîne par polymérase quantitative

SPM : médiateurs pro-résolveurs spécialisés ou « Specialized Pro-resolving Mediator »

TBARS : substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique ou « Thiobarbituric Acid Reactive Substances »

TGF- β 1 : facteur de croissance transformant bêta 1 ou « Transforming Growth Factor beta 1 »

TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha ou « Tumor Necrosis Factor alpha »

VLDL : lipoprotéine de très faible densité ou « Very Low Density Lipoprotein »

Introduction

Chez le chien atteint de cancer, la présence d'une tumeur dans l'organisme provoque une inflammation systémique, qui est liée à la sécrétion de cytokines inflammatoires par le système immunitaire de l'hôte et la tumeur (Pappalardo *et al.*, 2015). Cette inflammation systémique est à l'origine d'une perte de poids, qui a été observée chez 69% des chiens dans l'année précédant le diagnostic de cancer, dans l'étude rétrospective conduite par Michel et collaborateurs en 2004. Cette perte de poids s'inscrit dans le cadre du syndrome anorexie-cachexie, qui est le premier syndrome paranéoplasique rencontré en médecine humaine (Troesch *et al.*, 2020), et qui se définit comme une perte de masse maigre dans un contexte de maladie chronique sous-jacente (Freeman, 2012). L'inflammation systémique liée au cancer est aussi à l'origine d'une dysbiose (Bindels et Thissen, 2016) et d'une altération de la barrière intestinale, qui contribuent à l'inflammation systémique et à la perte de poids, notamment par une augmentation du catabolisme musculaire et adipeux (Doyle *et al.*, 2011). Un cercle vicieux se met alors en place. Les troubles digestifs sont souvent, en outre, majorés par la mise en place d'un traitement antinéoplasique, et font partie des principaux effets indésirables dans ce contexte, avec une prévalence estimée entre 13 et 81% (Chavalle *et al.*, 2022). Or, la perte de poids et les troubles digestifs sont des facteurs de mauvais pronostic qui altèrent la qualité de vie du patient. Dans les cas les plus sévères, ils peuvent entraîner son décès, ou contraindre les propriétaires à prendre une décision de fin de vie. En effet, d'après l'étude rétrospective menée par Pugliese et collaborateurs (2022) au sein d'un centre hospitalier vétérinaire, les processus néoplasiques étaient le premier motif d'euthanasie.

Des traitements non médicamenteux ont été étudiés en médecine humaine, afin de soutenir la fonction digestive des patients sous chimiothérapie. Une méthode prometteuse semble être la supplémentation en acides gras oméga 3. L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) ont des effets anti-inflammatoires par réduction de l'activité des cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumoral α (TNF- α), des prostaglandines E2, des cyclo-oxygénases-2 et le facteur nucléaire-kappa B (NF- κ B) (Gorjao *et al.*, 2019). Ainsi, entre 1996 et 2018, trente-quatre études ont testé l'effet d'une supplémentation en oméga 3 sur des patients atteints de cancer (Gorjao *et al.*, 2019). Douze d'entre elles ont mis en évidence une stabilisation ou un gain de poids avec un apport quotidien de 1 à 2,2 g d'EPA pendant des durées allant de trois à neuf semaines, chez l'Homme.

Chez le chien, les doses recommandées sont de 40 mg/kg/j d'EPA et 25 mg/kg/j de DHA (Freeman, 2012). Une autre approche se concentre sur les fibres alimentaires. En effet, par fermentation de certaines fibres, dites prébiotiques, certains micro-organismes du microbiote intestinal produisent des acides gras volatils à chaîne courte, qui contribuent à diminuer l'inflammation intestinale par action sur les cytokines pro et anti-inflammatoires (Martin-Gallausiaux *et al.*, 2021).

La graine de chia provient de *Salvia hispanica*, une plante herbacée annuelle originaire du Mexique. Elle est actuellement beaucoup étudiée en raison de ses propriétés nutritives et de ses perspectives d'utilisation en santé humaine (Kulczyński *et al.*, 2019). Elle est riche en acides gras, majoritairement en acides gras oméga 3. En effet, l'acide α -linoléique (ALA), un précurseur de l'EPA et du DHA, représente plus de 50% de ses acides gras totaux (de Falco *et al.*, 2017). De plus, elle est riche en fibres et en contient 34,4% (Ciquel, 2022), dont 15% de fibres solubles et 85% de fibres insolubles (Marcinek et Krejpcio, 2017). Elle est aussi riche en protéines de bonne qualité nutritionnelle (Grancieri *et al.*, 2019) et contient tous les acides aminés essentiels, chez le chien (Ziemichód *et al.*, 2019).

Ainsi, la richesse en acides gras oméga 3 et en fibres de la graine de chia suggèrent de l'utiliser dans l'alimentation des chiens atteints de cancer et sous chimiothérapie, en particulier pour prévenir la perte de poids et réduire les troubles digestifs. Les protéines de la graine de chia sont quantitativement et qualitativement très intéressantes, mais ne seront pas détaillées dans ce travail en raison du manque de données disponibles quant à leur intérêt dans ce contexte.

Dans la première partie de ce travail, nous verrons quelles sont les conséquences métaboliques et digestives du cancer et de sa prise en charge, puis nous discuterons de l'intérêt de certains nutriments, à savoir les acides gras oméga 3, les antioxydants et les fibres, dans ce contexte. Enfin, nous présenterons la graine de chia et, dans une dernière partie, nous proposerons un protocole expérimental afin d'étudier l'intérêt de la graine de chia chez le chien cancéreux sous chimiothérapie.

- I. Les conséquences métaboliques et digestives du cancer et de sa prise en charge
 - a. Le syndrome anorexie-cachexie lors de cancer : présentation, importance et physiopathologie

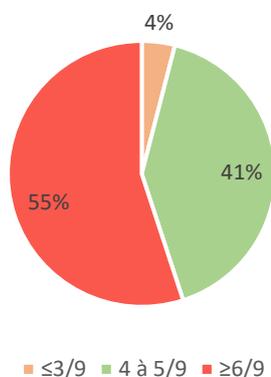
- i. Présentation et importance du syndrome anorexie-cachexie

La cachexie se définit comme une perte de masse maigre dans un contexte de maladie chronique sous-jacente, comme un cancer, une maladie rénale chronique ou encore une insuffisance cardiaque. Elle est à distinguer de la sarcopénie, qui est une perte de masse maigre liée à l'âge, sans maladie associée (Freeman, 2012).

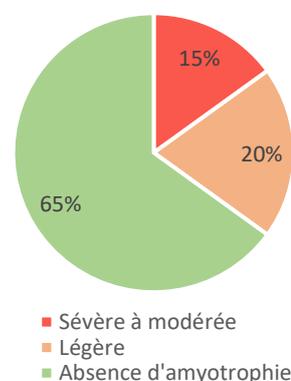
C'est le syndrome paranéoplasique le plus fréquemment rencontré en médecine humaine ; il touche jusqu'à 80% des patients atteints de cancer (Troesch *et al.*, 2020 ; Pottel *et al.*, 2014).

En médecine vétérinaire, plusieurs études se sont intéressées à la note d'état corporel et à l'amyotrophie chez le chien au moment du diagnostic d'un cancer. En 2004, Michel et collaborateurs ont évalué la note d'état corporel et le score d'amyotrophie de chiens atteints de cancer. Au moment du diagnostic, 96% des chiens avaient une note d'état corporel strictement supérieure à 3 sur 9 et 65% des chiens ne présentaient pas d'amyotrophie (figures 1.a et 1.b). La masse musculaire a été évaluée par palpation du crâne, des scapulas, du rachis et du bassin, avec une notation sur 4 points où une note de 3 signifiait une absence d'amyotrophie, 2 une amyotrophie légère, 1 une amyotrophie modérée et 0 une amyotrophie sévère.

Note d'état corporel de chiens atteints de cancer au moment du diagnostic



Evaluation de l'amyotrophie de chiens atteints de cancer au moment du diagnostic



Figures 1.a et 1.b : Note d'état corporel et estimation de l'amyotrophie, chez des chiens lors du diagnostic d'un cancer (d'après Michel *et al.*, 2004).

En revanche, 69% des chiens ont perdu du poids, à hauteur de 5 à 10% au cours de l'année précédant le diagnostic (figure 2). Cela rejoint une des définitions de la cachexie donnée en oncologie humaine, qui est décrite comme « une perte de poids progressive et involontaire » (Michel *et al.*, 2004).

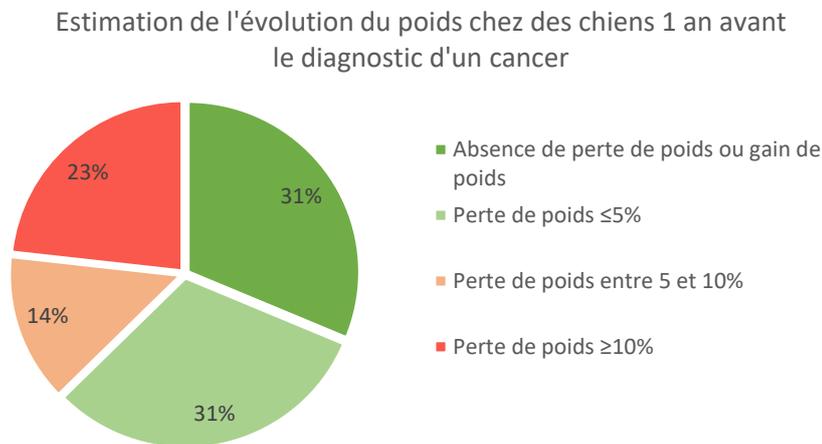


Figure 2 : Estimation de la perte de poids au cours de l'année précédant le diagnostic d'un cancer, chez le chien (d'après Michel *et al.*, 2004).

ii. L'implication de l'inflammation systémique dans la physiopathologie du syndrome anorexie-cachexie

La cachexie est un syndrome multifactoriel. Cependant, l'inflammation systémique liée au cancer semble au cœur de sa physiopathologie.

1. Les cytokines inflammatoires sont à l'origine d'une inadéquation entre les apports et les besoins énergétiques et protéiques

Les patients atteints de cancer présentent un niveau plus élevé de cytokines inflammatoires circulantes, qui sont sécrétées par le système immunitaire de l'hôte et par la tumeur, comme le facteur de nécrose tumorale TNF- α , les interleukines 1 et 6 (IL1, IL6) et l'interféron gamma (IFN- γ) (Pappalardo *et al.*, 2015). Or, les cytokines inflammatoires et certains facteurs tumoraux favorisent le catabolisme au sein des tissus adipeux et musculaires, ce qui entraîne une augmentation du besoin protéique (Gorjao *et al.*, 2019 ; Pappalardo *et al.*, 2015). Concernant le tissu musculaire, certaines cytokines inflammatoires et certains facteurs tumoraux, comme le facteur d'induction de la protéolyse (PIF), activent le catabolisme et inhibent l'anabolisme protéique, en particulier en ciblant la voie ubiquitine-protéasome. Dans le tissu adipeux, certaines cytokines inflammatoires activent la lipolyse sous l'influence des

catécholamines et parfois du facteur de mobilisation lipidique (LMF), ce qui aboutit à une augmentation du catabolisme lipidique (Pottel *et al.*, 2014).

Conjointement à l'augmentation du besoin protéique, les cytokines inflammatoires favorisent l'anorexie. Elles sont à l'origine d'un déséquilibre entre les facteurs orexigènes et anorexigènes hypothalamiques, en favorisant la synthèse des facteurs anorexigènes. Cela entraîne une résistance aux facteurs orexigènes et donc une sensation de faim altérée (Gorjao *et al.*, 2019). En contribuant à limiter les apports caloriques et nutritionnels chez des individus dont les besoins métaboliques sont pourtant augmentés, l'inflammation systémique entraîne ainsi une perte de poids (Freeman 2012 ; Gorjao *et al.*, 2019).

Chez un animal sain, dans un contexte d'inadéquation entre les apports caloriques et le besoin énergétique, une adaptation métabolique se met en place et les triglycérides du tissu adipeux sont utilisés comme source d'énergie, ainsi, l'animal perd de la masse grasse. A l'inverse, chez un animal atteint d'une maladie ayant un potentiel cachectisant, il y a perturbation de la concentration sanguine des médiateurs impliqués dans la mise en place de cette réponse adaptative, comme le cortisol ou l'insuline, et les acides aminés sont utilisés comme source d'énergie au long cours, ce qui entraîne secondairement une perte de masse maigre (Freeman, 2012).

2. Influence de l'inflammation systémique sur l'homéostasie de la barrière intestinale et sur le microbiote digestif

La barrière intestinale est composée du mucus et de la muqueuse intestinale. Cette dernière présente une très grande surface d'absorption, donc est particulièrement exposée aux antigènes luminaux des aliments et des bactéries de la flore digestive. Etant semi-perméable, elle permet d'isoler les antigènes du contenu digestif et de la flore intestinale du système immunitaire de l'hôte, ce qui contribue à diminuer l'inflammation locale (Hardy *et al.*, 2013 ; Natividad et Verdu, 2013).

En médecine humaine, une étude a mis en évidence que, parmi des patients atteints de cancer gastrique, les patients cachectiques présentaient plus de translocations bactériennes que les patients non cachectiques, et que les patients cachectiques avaient un niveau plus élevé d'IL-6, TNF- α et INF- γ circulantes par rapport aux patients non cachectiques (Jiang *et al.*, 2014). En effet, l'inflammation digestive est liée à la circulation de cytokines pro-inflammatoires comme

IL-6, l'interleukine 8 (IL-8) ou encore TNF- α , qui entraînent une augmentation de la perméabilité intestinale, à l'origine d'une surstimulation du système immunitaire local.

L'augmentation de la perméabilité digestive repose sur plusieurs mécanismes, intéressant notamment les jonctions serrées, qui sont des jonctions intercellulaires situées au pôle apical des entérocytes et qui assurent l'imperméabilité des épithélia. Or, l'expression et la dégradation des protéines constitutives des jonctions serrées, les claudines et les occludines, sont influencées par les cytokines inflammatoires comme IL-6, TNF α ou encore IL-8. Ainsi, les cytokines pro-inflammatoires altèrent les jonctions serrées, et cette destruction augmente la perméabilité des espaces intercellulaires et permet, notamment, les translocations bactériennes. L'altération de la perméabilité intestinale permet aussi le passage de toxines comme les lipopolysaccharides (LPS) dans la circulation générale, qui favorisent l'inflammation systémique et le catabolisme musculaire, notamment par activation du système ubiquitine-protéasome (Doyle *et al.*, 2011).

De plus, chez la souris, il a été montré que la présence d'une tumeur dans l'organisme, qu'elle soit digestive ou extra-digestive, est accompagnée d'une dysbiose (Bindels et Thissen, 2016). Or, toute dysbiose est à l'origine d'une inflammation digestive locale, amenant un contexte cytokinique pro-inflammatoire susceptible d'altérer les jonctions serrées. Lors d'une augmentation de la perméabilité intestinale, il y a potentiellement passage d'une quantité importante d'antigènes dans l'organisme, ce qui entraîne une réponse immunitaire pro-inflammatoire, d'abord localisée au niveau du système immunitaire intestinal mais qui peut devenir systémique. Un cercle vicieux se met alors en place, car cette inflammation s'auto-entretient puisque les cytokines pro-inflammatoires fragilisent les jonctions serrées et contribuent ainsi directement à la rupture de la perméabilité intestinale (Klein *et al.*, 2013).

L'inflammation systémique retrouvée chez les patients atteints de cancer est donc multifactorielle. Les cytokines inflammatoires sont sécrétées par le système immunitaire de l'hôte en réponse à la présence de la tumeur dans l'organisme et sont aussi sécrétées par la tumeur elle-même. Cet état inflammatoire favorise le catabolisme musculaire et entraîne un déficit énergétique chez l'hôte, à l'origine d'une perte de poids. L'inflammation a aussi des répercussions digestives, qui aboutissent à une perturbation de l'homéostasie de la barrière intestinale et à une dysbiose, ce qui favorise aussi la mise en place d'une réponse

inflammatoire systémique, un cercle vicieux délétère pour l'hôte se met alors en place (figure 3).

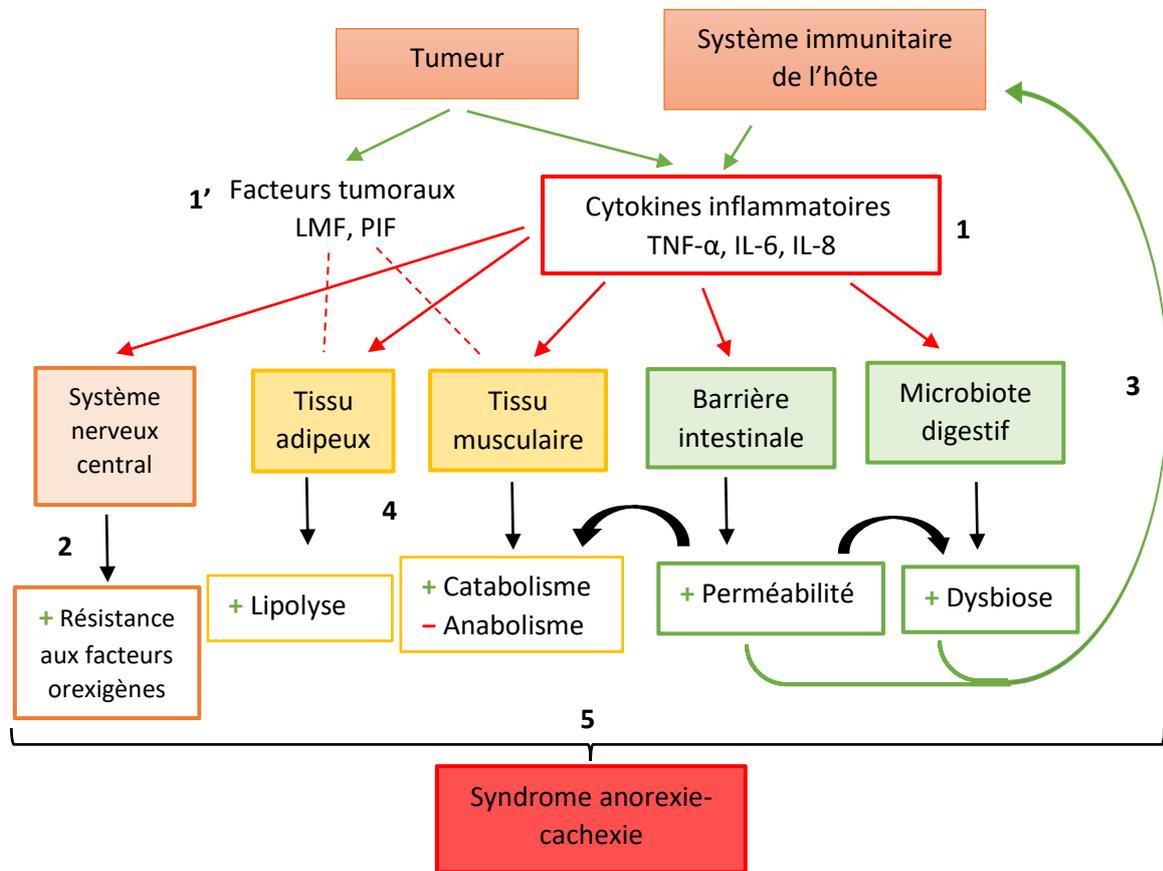


Figure 3 : Rôle des cytokines inflammatoires dans la physiopathologie du syndrome anorexie-cachexie (d'après Pottel *et al.*, 2014 ; Gorjao *et al.*, 2019).

La tumeur et le système immunitaire de l'hôte sécrètent des cytokines inflammatoires, à l'origine d'une inflammation systémique (1). La tumeur sécrète aussi des facteurs tumoraux, comme le facteur de lipomobilisation (LMF) et le facteur inducteur de protéolyse (PIF) (1'). Les cytokines inflammatoires agissent sur le système nerveux central et sont à l'origine d'une anorexie (2). Elles agissent aussi sur la barrière intestinale et le microbiote digestif, et sont à l'origine d'une stimulation locale et systémique du système immunitaire, renforçant ainsi l'inflammation systémique préexistante (3). Les cytokines et certains facteurs tumoraux favorisent le catabolisme des tissus adipeux et musculaire (4). Ces mécanismes sont à l'origine d'une perte de poids et d'une anorexie, qui caractérisent le syndrome anorexie-cachexie, ici dans le cadre du cancer (5).

iii. Valeur pronostique du syndrome anorexie-cachexie

En médecine humaine, la cachexie est un facteur pronostique négatif. Elle est à l'origine d'une baisse de capacité physique, d'une réduction de la tolérance aux traitements anticancéreux et est associée à une diminution de la qualité de vie (Pottel *et al.*, 2014 ; Hadi *et al.*, 2015 ; Pappalardo *et al.*, 2015).

En médecine vétérinaire, Romano et collaborateurs (2016) ont montré que le sous-poids au moment du diagnostic de cancer est un facteur pronostique négatif chez les chiens atteints de lymphome, car il est associé à une survie réduite par rapport aux chiens qui sont à leur poids idéal ou en surpoids (Romano *et al.*, 2016).

Ce syndrome est associé à une diminution de l'état général et de la qualité de vie des animaux, qui sont des facteurs déterminants de la décision d'euthanasie par les propriétaires (Freeman, 2018). Ainsi, d'après une étude rétrospective menée au sein d'un centre hospitalier vétérinaire par Pugliese et collaborateurs (2022), le cancer a été le premier motif d'euthanasie (tableau 1).

Tableau 1 : Classement des principaux motifs d'euthanasie relevés sur une population de 307 chiens au sein d'un centre hospitalier vétérinaire universitaire, en Italie (d'après Pugliese *et al.*, 2022).

Affections	Classement	Euthanasies (%)	Décès non assistés (%)	Accidents de la voie publique (%)
Processus néoplasique	1	75,6	24,4	0
Maladie dégénérative	2	64,3	35,7	0
Affection congénitale	3	60	40	0
Maladie vasculaire	4	40	60	0
Toxique	5	38,5	61,5	0
Maladie inflammatoire ou infectieuse	6	34,9	65,1	0
Traumatisme	7	18,2	34,5	47,3

Dans cette même étude, le cancer compte parmi les premières causes de décès dans la population de chiens étudiée (tableau 2).

Tableau 2 : Principales causes de décès relevées sur une population de 307 chiens au sein d'un centre hospitalier vétérinaire universitaire, en Italie (d'après Pugliese *et al.*, 2022).

Affections	Pourcentage (%)
Maladie inflammatoire ou infectieuse	49,5
Traumatisme	17,9
Processus néoplasique	14,37
Maladie dégénérative	9,1
Toxique	4,2
Affection congénitale	1,6
Maladie vasculaire	1,6
Affections métaboliques	1,3

b. Présentation des effets indésirables digestifs dans le cadre d'un traitement médical antinéoplasique

i. Fréquence des effets indésirables et identification de facteurs de risque

Il est difficile d'estimer la prévalence réelle des effets indésirables liés à la chimiothérapie chez le chien, car la plupart des études réalisées ne s'intéressent qu'à un type de cancer et de protocole à la fois, et comprennent généralement des traitements préventifs des effets secondaires. En prenant en compte ces biais dans l'évaluation de l'incidence des troubles digestifs, c'est-à-dire les vomissements, l'anorexie et les diarrhées, on estime que les troubles digestifs représentent entre 13 et 81% des effets indésirables liés à la chimiothérapie (Chavalle *et al.*, 2022).

En 2022, Chavalle et collaborateurs ont réalisé une étude rétrospective sur 155 chiens atteints de différents types de cancers et traités avec des protocoles de chimiothérapie variés : ils ont relevé que 80% des chiens ont présenté au moins une fois un effet indésirable lié à la chimiothérapie. Concernant la sévérité des effets indésirables, 32,3% des chiens ont présenté des effets indésirables graves, c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation, un arrêt du traitement ou ayant entraîné le décès de l'animal. Les troubles digestifs représentaient 14,8% des effets indésirables graves.

Des facteurs de risque concernant les effets indésirables graves, tous types confondus, ont été identifiés et sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Facteurs de risque favorisant l'apparition d'effets indésirables graves au cours d'une chimiothérapie.

Facteurs de risque		Sources
Inhérents à l'animal	Format du chien : < 10 kg	Chavalle <i>et al.</i> , 2022
	Mutation ABCB1	Vail, 2009
Inhérents au type de cancer	Tumeurs hématopoïétiques	Chavalle <i>et al.</i> , 2022
Inhérents au protocole de chimiothérapie	Protocole comportant plusieurs agents antinéoplasiques	Chavalle <i>et al.</i> , 2022

ii. Physiopathologie des troubles digestifs dans le cadre d'une chimiothérapie

Les molécules antinéoplasiques favorisent la mise en place d'une inflammation digestive selon plusieurs mécanismes : d'une part, comme elles ciblent les cellules à division rapide, elles détruisent aussi les cellules du tube digestif, notamment les entérocytes (Vail, 2009 ; Fournier *et al.*, 2021), d'autre part, elles entraînent des modifications structurales des entérocytes, comme un raccourcissement des villosités (Jugan *et al.*, 2021). De plus, ces molécules antinéoplasiques lèsent la barrière intestinale via une altération du mucus, des jonctions serrées et par l'induction d'une dysbiose (Fournier *et al.*, 2021). En 2021, Fournier et collaborateurs ont étudié l'incidence des diarrhées sur une cohorte de 60 chiens atteints de divers cancers ayant reçu des protocoles de chimiothérapie sur une période de deux ans. Sur ces soixante chiens, entre 21,7 et 30,2% ont présenté des diarrhées. La variabilité observée s'explique par le fait que l'incidence des diarrhées est significativement différente selon la molécule antinéoplasique utilisée (figure 4).

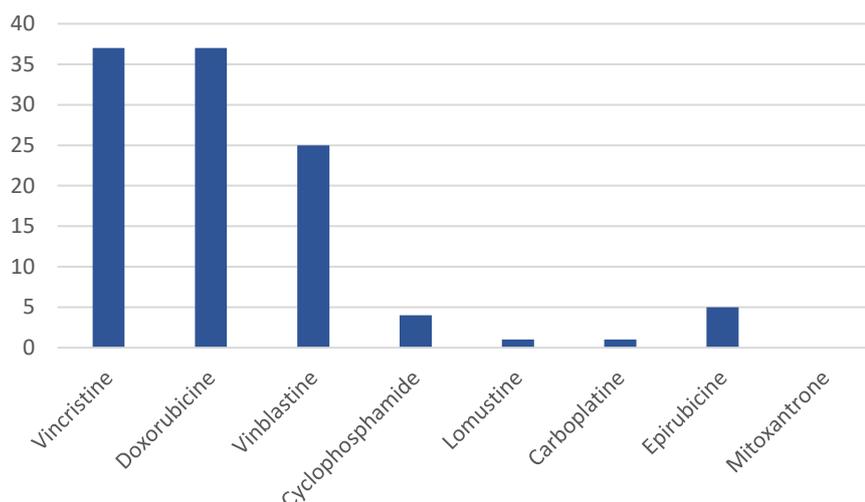


Figure 4 : Incidence des diarrhées selon la molécule antinéoplasique utilisée, en pourcentage de chiens traités, sur un total de 426 séances de chimiothérapie réalisées sur 60 chiens entre juin 2017 et mars 2019 (d'après Fournier *et al.*, 2021).

D'après leurs résultats, les diarrhées se déclarent entre 13 heures et 13 jours après la séance, avec une médiane de 2 jours. Si l'administration d'une molécule provoque l'apparition de diarrhées, il y aura des diarrhées à l'administration suivante dans 43,3% des cas. En l'absence de traitement symptomatique, les diarrhées se résolvent en 53 heures en moyenne. Lors d'administration de smectite par voie orale à 0,5 gramme par kilogramme de poids corporel à l'apparition des diarrhées, celles-ci se résolvent significativement plus rapidement, au bout de 18 heures en moyenne.

iii. Interactions entre le microbiote digestif et la chimiothérapie

La chimiothérapie induit une dysbiose, c'est-à-dire une perte de diversité et un déséquilibre au sein de la microflore commensale intestinale (Montassier *et al.*, 2015 ; Trébillod Dam, 2018). Jugan et collaborateurs (2021) ont évalué la composition du microbiote digestif de chiens atteints de lymphome multicentrique avant le début de la chimiothérapie par réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR) et ont mis en évidence que 40% des chiens présentaient une dysbiose, avant même le début de la chimiothérapie. Cette dysbiose est caractérisée par une diminution des populations de *Clostridium hiranonis* et de *Fusobacterium*, par rapport à un chien sain.

Or, certains micro-organismes de la flore digestive contribuent au maintien de l'homéostasie de la barrière intestinale, ce qui contribue à limiter la toxicité digestive de la chimiothérapie

et les signes cliniques associés (Trébillod Dam, 2018). Au contraire, lors de dysbiose, la barrière intestinale est fragilisée, ce qui favorise la mise en place d'une inflammation digestive : le microbiote est donc un facteur à considérer dans le cadre d'un traitement antinéoplasique (Montassier *et al*, 2015).

En 2021, Jugan et collaborateurs ont réalisé une étude randomisée en simple aveugle sur 10 chiens de propriétaires atteints de lymphome multicentrique et traités avec un protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone). Au début du protocole de chimiothérapie, les chiens ont été divisés en deux groupes : un groupe recevant des probiotiques et un groupe témoin recevant un placebo avec des gélules de maltodextrine. Sur les 5 chiens recevant des probiotiques, aucun n'a présenté de diarrhées contre 4 des 5 chiens recevant le placebo. Aucun effet secondaire lié aux probiotiques n'a été mis en évidence.

En 2018, Trébillod Dam a publié le cas d'un chien labrador mâle castré de 12 ans atteint d'un lymphome multicentrique de type B qui a été traité avec un protocole CHOP et nourri avec une ration enrichie en fibres : 25% de sa ration comportait des haricots blancs cuits et du son de riz, ration déjà testée en médecine humaine. Chez ce chien, une augmentation de la diversité du microbiote a été mise en évidence ainsi qu'une augmentation de la présence des Bifidobactéries. Au niveau des acides gras fécaux, une augmentation de l'acide stéarique et de l'acide palmitique et une diminution de l'acide oléique et de l'acide linoléique ont été mises en évidence. Or, les acides palmitique et stéarique sont des facteurs anti-diarrhéiques notamment produits par les Bifidobactéries, ce qui en fait des facteurs de « bon » fonctionnement du microbiote.

Les résultats obtenus dans ces deux études sont encourageants quant à l'intérêt de l'utilisation des pré- et probiotiques dans la gestion de la toxicité digestive induite par la chimiothérapie, mais des études à plus grande échelle seraient nécessaires avant d'en tirer une conclusion.

En plus de contribuer à en limiter les effets indésirables, le microbiote peut moduler l'efficacité de la chimiothérapie ; en effet, en 2013, Viaud et collaborateurs ont montré l'existence d'une résistance au cyclophosphamide chez des souris axéniques ou traitées avec certains antibiotiques.

Les micro-organismes commensaux bénéfiques pour la santé digestive peuvent être apportés directement avec des probiotiques ou par transplantation fécale. Cependant, l'intégrité de la barrière intestinale pouvant être sévèrement compromise à cause de l'inflammation liée au cancer et/ou la chimiothérapie, certains auteurs suggèrent que l'utilisation de probiotiques n'est pas sans risque, chez les patients atteints d'une maladie sévère. En 2008, Venkatesan a étudié l'intérêt de l'utilisation de probiotiques dans la prévention des complications infectieuses d'une pancréatite aiguë sévère chez l'Homme. Un probiotique contenant quatre souches différentes de Lactobacilles et deux souches de Bifidobactéries a été administré via une sonde naso-jéjunale deux fois par jour pendant 28 jours aux patients. Le probiotique n'a pas permis de prévenir les complications infectieuses de la pancréatite aiguë et a été associé à un risque plus élevé de mortalité, par rapport au groupe témoin. Depuis, certains auteurs suggèrent que, chez ce type de patients, les probiotiques seraient à utiliser avec prudence et que l'emploi de prébiotiques serait plus sûr (Venkatesan, 2008 ; Bindels et Thissen, 2016).

iv. Conséquences des effets indésirables liés à la mise en place d'un traitement médicamenteux antinéoplasique sur le pronostic du patient

Les effets indésirables liés à la chimiothérapie représentent un facteur pronostique négatif pour le patient. En effet, selon leur nature, leur fréquence et leur gravité, ils peuvent altérer la qualité de vie de l'animal, ce qui va diminuer l'implication du propriétaire. De plus, leur prise en charge repose soit, sur la mise en place d'un traitement symptomatique pouvant entraîner des coûts et des contraintes supplémentaires pour les propriétaires, soit, sur des modifications de protocole comme une diminution de la dose ou un changement de molécule, ce qui peut être associé à une diminution de l'efficacité du traitement. Or, un des facteurs clefs de succès lors de la mise en place d'un traitement antinéoplasique est sa perception par les propriétaires, car elle conditionne leur implication, autant personnelle que financière. Ainsi, les effets indésirables liés au traitement antinéoplasique peuvent, selon leur gravité et leur fréquence, démotiver les propriétaires et les orienter vers une décision de fin de vie pour les patients. Enfin, dans les cas les plus graves, la chimiothérapie peut entraîner le décès du patient (Chavalle *et al.*, 2022).

Les effets indésirables digestifs liés au cancer et/ou à la chimiothérapie ont pour origine principale une altération de la barrière intestinale, qui est majorée par la dysbiose associée. Le microbiote intestinal est ainsi devenu une cible dans la prise en charge du cancer et du syndrome cachexie-anorexie en médecine humaine, et commence à être étudié en médecine vétérinaire (figure 5).

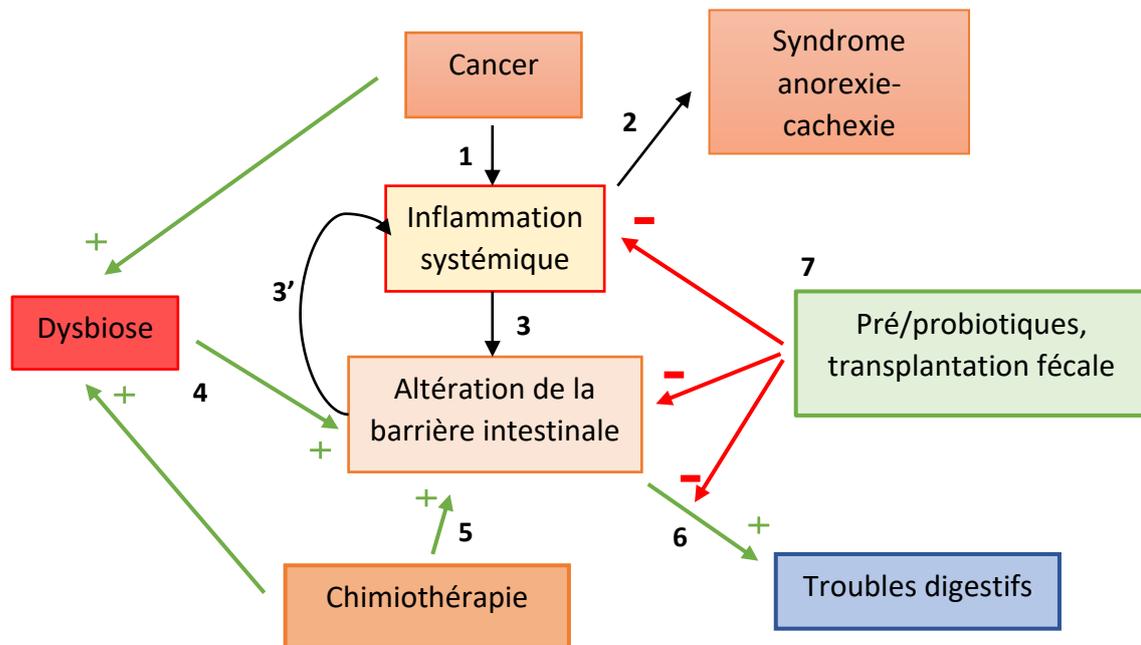


Figure 5 : Résumé expliquant le lien entre le cancer, la chimiothérapie et les troubles digestifs associés.

Le cancer induit une inflammation systémique (1), à l'origine du syndrome anorexie-cachexie secondaire au cancer (2) et d'une altération de la barrière intestinale (3). Or, l'altération de la barrière intestinale favorise elle-même la mise en place de l'inflammation systémique (3'). L'intégrité de la barrière intestinale est aussi compromise par la dysbiose, secondaire au cancer et/ou la chimiothérapie (4) et par la toxicité digestive de la chimiothérapie (5). La fragilisation de la barrière intestinale et l'inflammation associée favorisent la mise en place des troubles digestifs (6). En renforçant la santé du microbiote digestif via l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques ou par transplantation fécale, il est théoriquement possible de renforcer la barrière intestinale. Cela permettrait une amélioration des troubles digestifs et une diminution de l'inflammation systémique (7).

II. Intérêt de certains nutriments sur les conséquences métaboliques et digestives du cancer et/ou de sa prise en charge

a. Les acides gras oméga 3

i. Présentation des acides gras poly-insaturés

Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique saturée ou non. Les acides gras oméga 3 sont des acides gras poly-insaturés (AGPI), c'est-à-dire que leur chaîne comporte au moins deux doubles liaisons entre deux atomes de carbone. On parle d'oméga 3 ou d'oméga 6 en fonction du nombre d'atomes de carbone présents entre le groupement méthyl terminal de la molécule et la première double liaison (Cuvelier *et al.*, 2004).

On compte trois acides gras oméga 3 principaux : l'acide α -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), et l'acide docosahexaénoïque (DHA) (figure 6). L'ALA est un acide gras oméga 3 à 18 atomes de carbone et est précurseur de l'EPA et du DHA, deux acides gras poly-insaturés à longue chaîne (Tvrzicka *et al.*, 2011).

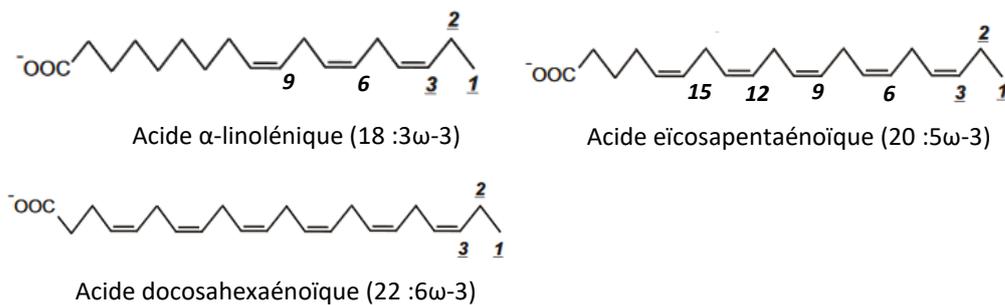


Figure 6 : Formules topologiques de l'acide α -linoléique, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque (d'après Tvrzicka *et al.*, 2011).

L'acide linoléique (LA), est un acide gras oméga 6 précurseur de l'acide arachidonique (AA), qui est également un acide gras poly-insaturé à longue chaîne (Tvrzicka *et al.*, 2011).



Figure 7 : Formules topologiques de l'acide linoléique et de l'acide arachidonique (d'après Tvrzicka *et al.*, 2011).

ii. Principales sources alimentaires et absorption des acides gras oméga 3

1. Les principales sources animales et végétales d'acides gras oméga 3

Les acides gras essentiels sont des nutriments qui ne sont pas synthétisés par l'organisme et qui doivent être apportés par l'alimentation. C'est le cas de l'ALA et du LA chez les mammifères, en raison de l'absence de certaines enzymes qui sont présentes à l'inverse chez les algues par exemple (Pottel *et al.*, 2014). La majorité des végétaux est capable de synthétiser l'ALA à partir d'acétyl-coenzyme A (figure 8) (Yuhan Tang et Jiasong Meng, 2018).

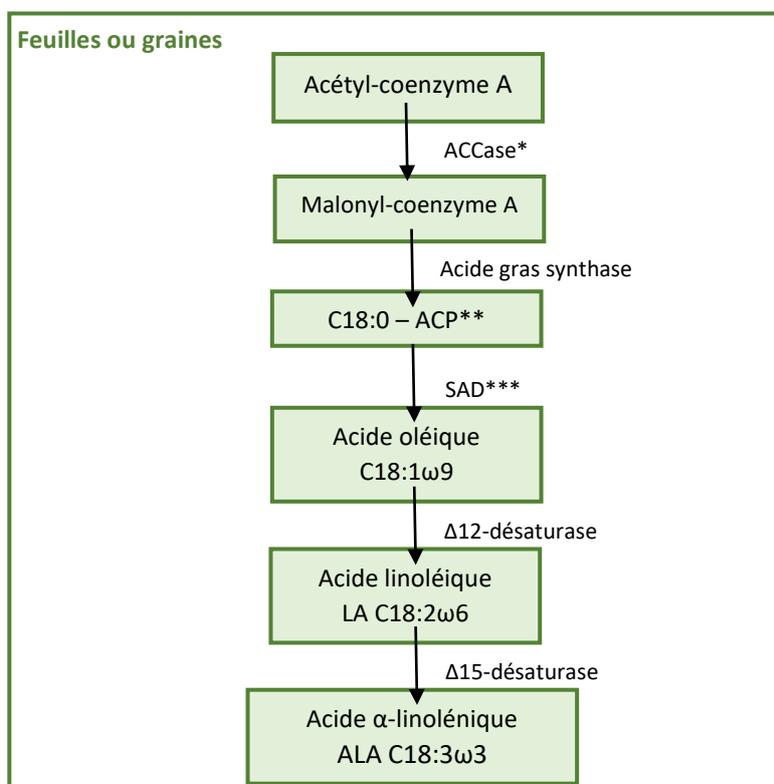


Figure 8 : Les étapes de la biosynthèse de l'acide α-linolénique à partir d'acétyl-coenzyme A chez les végétaux (d'après Yuhan Tang et Jiasong Meng, 2018).

Avec : * : ACCase : Acétyl-Coenzyme A Carboxylase ; ** : ACP : Acyl Carrier Protein ou protéine porteuse d'acyle ; *** : SAD : Stéaroyl-ACP Désaturase

L'ALA se trouve principalement dans certains végétaux et leurs huiles (tableau 4). On en trouve par exemple 11,9 grammes dans 100 grammes d'huile de noix et 7,54 grammes pour 100 grammes d'huile de colza (Ciqual, 2022). Certaines huiles moins consommées contiennent

plus de 30% d'ALA, comme l'huile de lin (53,3%) (Ciquel 2022) ou l'huile de graines de chia (64,6%) (Yuan *et al.*, 2022). L'EPA et le DHA sont surtout présents dans des sources animales (tableau 4), principalement dans le tissu adipeux de poissons sauvages comme le menhaden ou le saumon. Les poissons accumulent l'EPA et le DHA en se nourrissant de microalgues, qui sont capables de les synthétiser. L'alimentation des poissons d'élevage est enrichie avec de l'huile de poisson sauvage pour améliorer leur teneur en AGPI. D'autres aliments contiennent de l'EPA et du DHA, comme l'huile de microalgues ou la chair de calmar (Pottel *et al.*, 2014).

Tableau 4 : Comparaison des teneurs en acides α -linoléique, eicosapentaénoïque, docosahexaénoïque et linoléique de quelques sources végétales et animales.

Aliments		ALA (%)	EPA (%)	DHA (%)	LA (%)	Sources
Huiles fréquemment consommées	Huile de tournesol	0,05	<0 ,01	<0 ,01	56,3	<i>Ciquel, 2022</i>
	Huile de noix	11,9	0	0	56,1	
	Huile d'olive	0,65	<0 ,01	<0 ,01	6,52	
	Huile de colza	7,54	0	0	19,4	
Huiles moins consommées	Huile de soja	6,89	0	0	52	<i>Ciquel, 2022</i>
	Huile de maïs	1,04	0	0	54,1	
	Huile de lin	53,3	0	0	13,5	
	Huile de graines de chia	58 – 64,8	-	-	19,3 – 21,2	Liu et Yan, 2021
Graines	Graine de chia, sèche	17,8	-	-	5,84	<i>Ciquel, 2022</i>
	Graine de lin	16,7	0	0	4,31	
	Noix, séchée, cerneau	7,5	<0 ,01	<0 ,01	36,1	
	Amande, grillée, salée	0,006	0	0	12,9	
Autres sources	Huile de poisson *	0 – 1,3%	6,2 – 12,7%	7,3 – 29,1%	-	Yuan <i>et al.</i> , 2022
	Huile de krill	1,3%	5,6 – 33%	28,6%	-	
	Microalgues	-	1 – 38%	0 – 40%	-	
	Chair de calmar	-	14,3%	31,6%	-	

*carangue symétrique (*Trachurus symmetricus*), menhaden de l'atlantique (*Brevoortia tyrannus*), saumon atlantique (*Salmo salar*), bonite à ventre rayé (*Katsuwonus pelamis*).

2. Absorption des acides gras oméga 3

L'absorption de l'ALA via le tube digestif est très bonne et est estimée à plus de 96% chez l'Homme (Stark *et al.*, 2008).

Les lipides apportés par l'alimentation sont émulsifiés au niveau du duodénum puis hydrolysés par la lipase pancréatique (Xenoulis et Steiner, 2010). L'émulsification des lipides permet d'améliorer l'efficacité de la digestion enzymatique et donc l'absorption de l'énergie. L'émulsification des lipides dépend de la viscosité du chyme alimentaire et donc du contenu en fibres solubles et insolubles de la ration ; en effet, les fibres solubles semblent diminuer la digestibilité apparente totale des lipides, ce qui n'est pas le cas des fibres insolubles (Marx *et al.*, 2022). Les lipides hydrolysés diffusent ensuite passivement dans les entérocytes (Xenoulis et Steiner, 2010).

3. Distribution des acides gras oméga 3 dans l'organisme, à travers l'exemple du rat

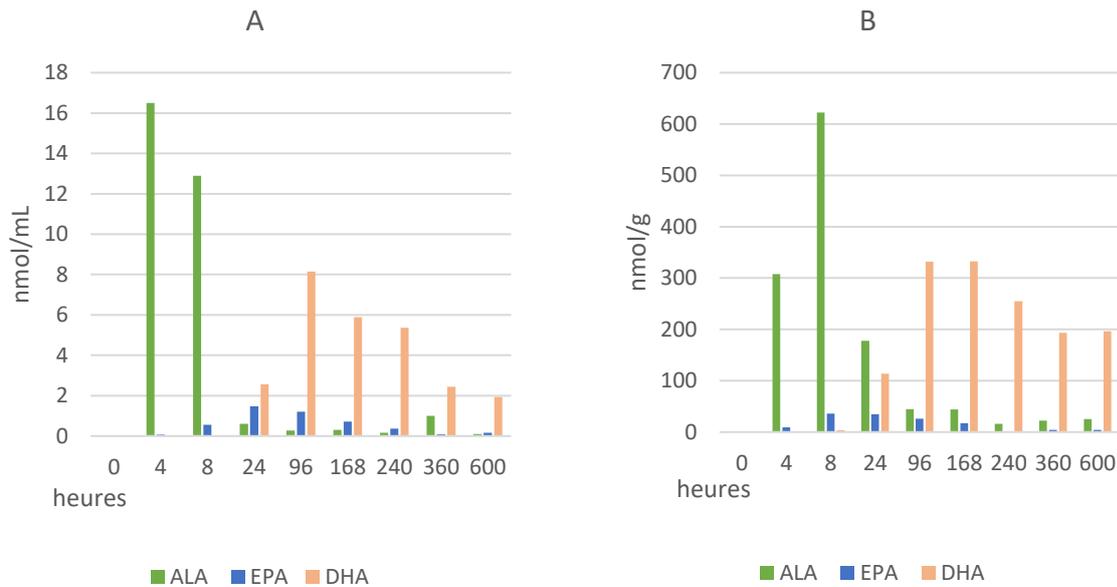
Les mammifères convertissent l'ALA en EPA et DHA, à un taux estimé à 6% chez le rat (Lin et Salem, 2007). Chez l'Homme, la conversion de l'ALA en EPA varie entre environ 2 et 8%, et celle de l'ALA en DHA est comprise entre 2 et 4% selon les études (Sugasini et Lokesh 2012 ; Yuan *et al.*, 2022).

La distribution de l'ALA, du LA, de l'EPA et du DHA a été étudiée chez le rat par Lin et Salem en 2007, à partir d'une supplémentation en acides gras oméga 3 et 6 d'origine végétale. Les rats ont reçu *ad libitum* un aliment contenant 77 grammes d'huile de coco hydrogénée, 18 grammes d'huile de carthame et 5 grammes d'huile de lin par kilogramme d'aliment. L'aliment ne contenait pas d'EPA ou de DHA. Puis, ils ont reçu, en une administration unique, 20 mg d'ALA et 20 mg de LA à partir d'extrait d'huile d'olive, puis ont été euthanasiés entre 4 et 600h après cette supplémentation. Les résultats montrent que les acides gras d'intérêt s'accumulent principalement dans le tissu adipeux, le muscle et la peau, mais se retrouvent aussi dans les viscères et dans la circulation générale. Les pics de concentration dans la circulation et les différents tissus sont renseignés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Pics de concentration de l'acide α -linoléique, de l'acide eicosapentaénoïque et de l'acide docosahexaénoïque dans la circulation et les tissus chez le rat après supplémentation avec des acides gras essentiels d'origine végétale par voie orale (d'après Lin et Salem, 2007).

Pics de concentration (heures)	4	8	24	96	168	600
ALA	Estomac Plasma Rate	Hématies Foie Cœur Reins Poumons Testicules				
EPA		Foie Rate Système nerveux Reins	Poumons Estomac Hématies	Plasma Cœur		
DHA				Foie Reins Poumons Rate Plasma	Cœur Estomac Testicules	Système nerveux

Ainsi, entre 4 et 8 heures après ingestion, l'ALA atteint une concentration maximale dans les viscères et dans la circulation, puis sa concentration décroît rapidement, atteignant des concentrations faibles au bout de 24 heures. Les métabolites de l'ALA, EPA et DHA, présentent des pics de concentration plus tardifs mais leur décroissance est plus lente. L'EPA est présent dans la circulation entre 8 et 240 heures soit 10 jours et dans les tissus entre 8 et 168 heures soit 7 jours après supplémentation, dans des quantités faibles par rapport au DHA. Le DHA est le métabolite de l'ALA qui persiste le plus longtemps dans les tissus et dans la circulation, puisqu'il y est présent entre 24 et 600 heures post supplémentation (figures 9.a et 9.b)..



Figures 9.a et 9.b: Concentrations en acide α -linoléique, en acide eicosapentaénoïque et en acide docosahexaénoïque dans la circulation (A) et les tissus (B) chez le rat après supplémentation avec des acides gras essentiels d'origine végétale, par voie orale (d'après Lin et Salem, 2007).

En 2015, Nieman et collaborateurs ont mesuré la concentration plasmatique en ALA après la consommation de graines de chia, chez l'Homme. A trois reprises, 16 femmes âgées de 24 à 55 ans devaient jeûner la nuit puis se présenter au laboratoire pour manger, soit, un en-cas placebo ne contenant pas d'ALA, soit, un en-cas contenant 8 grammes de graines de chia ou de l'huile de chia, selon un ordre aléatoire. L'en-cas avec des graines de chia et celui avec de l'huile de chia contenaient tous les deux 1,8 milligrammes d'ALA. Une prise de sang était réalisée avant l'ingestion de l'aliment, puis à 30 minutes, 1h30, 2h30, 3h30, 4h30, 6 heures et 24 heures post-ingestion (figure 10).

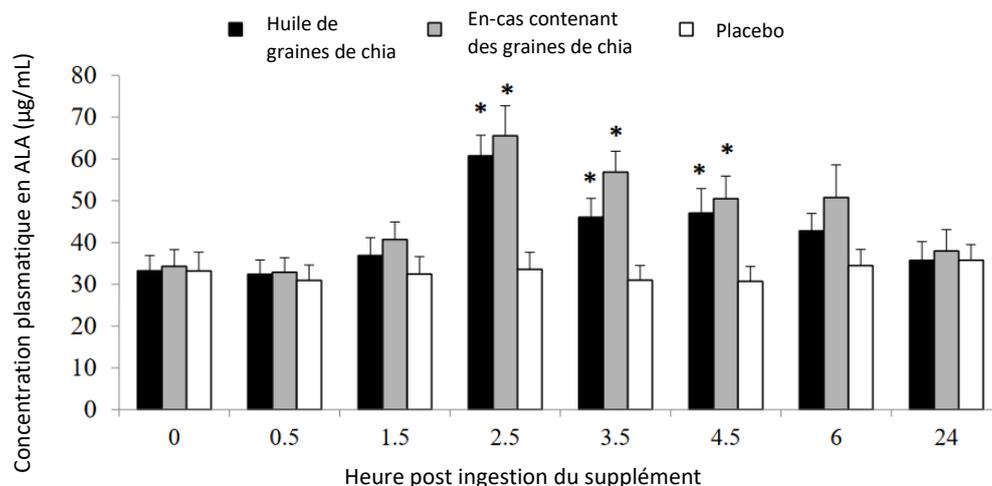


Figure 10 : Evolution des concentrations plasmatiques en acide α -linoléinique au cours du temps après ingestion de 1,3 milligramme d'acide α -linoléinique ou de placebo par des femmes à jeun (d'après Nieman *et al.*, 2015).

*Différence significative

L'augmentation de la concentration plasmatique en ALA est significative 2h30 après ingestion d'un des suppléments contenant 1,8 milligramme d'ALA par rapport à la valeur initiale et par rapport au placebo. La concentration plasmatique en ALA retourne à sa valeur initiale 6 heures après ingestion des suppléments. Dans cette étude, les concentrations plasmatiques en EPA et DHA n'ont pas été significativement différentes des valeurs initiales et avec le placebo au cours des 24 heures suivant l'ingestion de 1,8 milligrammes d'ALA, suggérant une conversion faible ou une absence de conversion de l'ALA en EPA et DHA dans les 24 heures suivant l'ingestion d'ALA, chez l'Homme.

iii. Métabolisme des acides gras oméga 3

Après absorption, l'ALA et le LA sont utilisés dans des réactions cataboliques à environ 79% chez le rat (Lin et Salem, 2007), notamment dans la β -oxydation. Ils servent ainsi à la production d'énergie et, dans une moindre mesure, à la synthèse de nouveaux lipides. Entre 16 et 18% de l'ALA et du LA ingérés s'accumulent dans différents tissus, principalement dans le tissu adipeux. Six pour cent de l'ALA et 2,6% du LA sont convertis en acides gras poly-insaturés à longue chaîne dans le foie chez le rat (Lin et Salem, 2007) (figure 11).

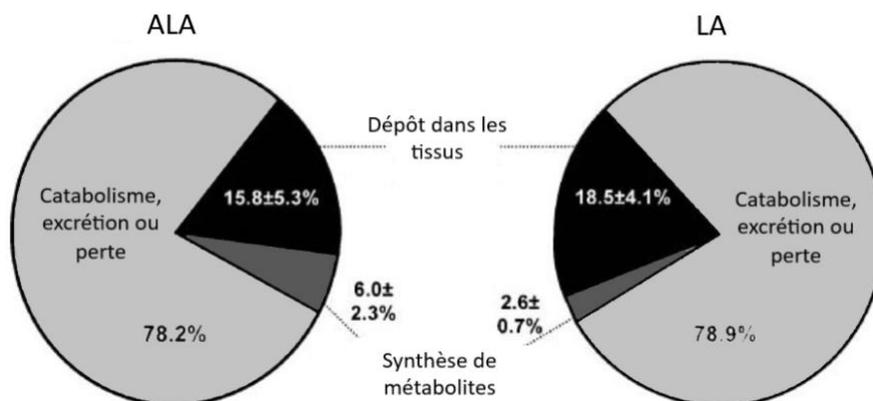


Figure 11 : Proportions d'acide α -linoléique et d'acide linoléique utilisées dans les réactions du catabolisme, déposées dans les tissus ou converties en leurs métabolites, chez le rat (d'après Lin et Salem, 2007).

1. Synthèse des acides gras oméga 3 à longue chaîne

L'ALA et le LA sont des précurseurs des acides gras poly-insaturés à longue chaîne : l'EPA et le DHA pour l'ALA et l'AA pour le LA (Tvrzicka *et al.*, 2011). Pour rappel, chez l'Homme, la synthèse de l'EPA à partir de l'ALA est estimée comme étant inférieure à 8%, et celle du DHA à partir de l'ALA à moins de 4% (Yuan *et al.*, 2022). Cette synthèse se fait via des réactions de désaturation et d'élongation. L'étape de désaturation est catalysée par une enzyme, la $\Delta 6$ -désaturase, qui est commune aux voies des oméga 3 et des oméga 6 (figure 12).

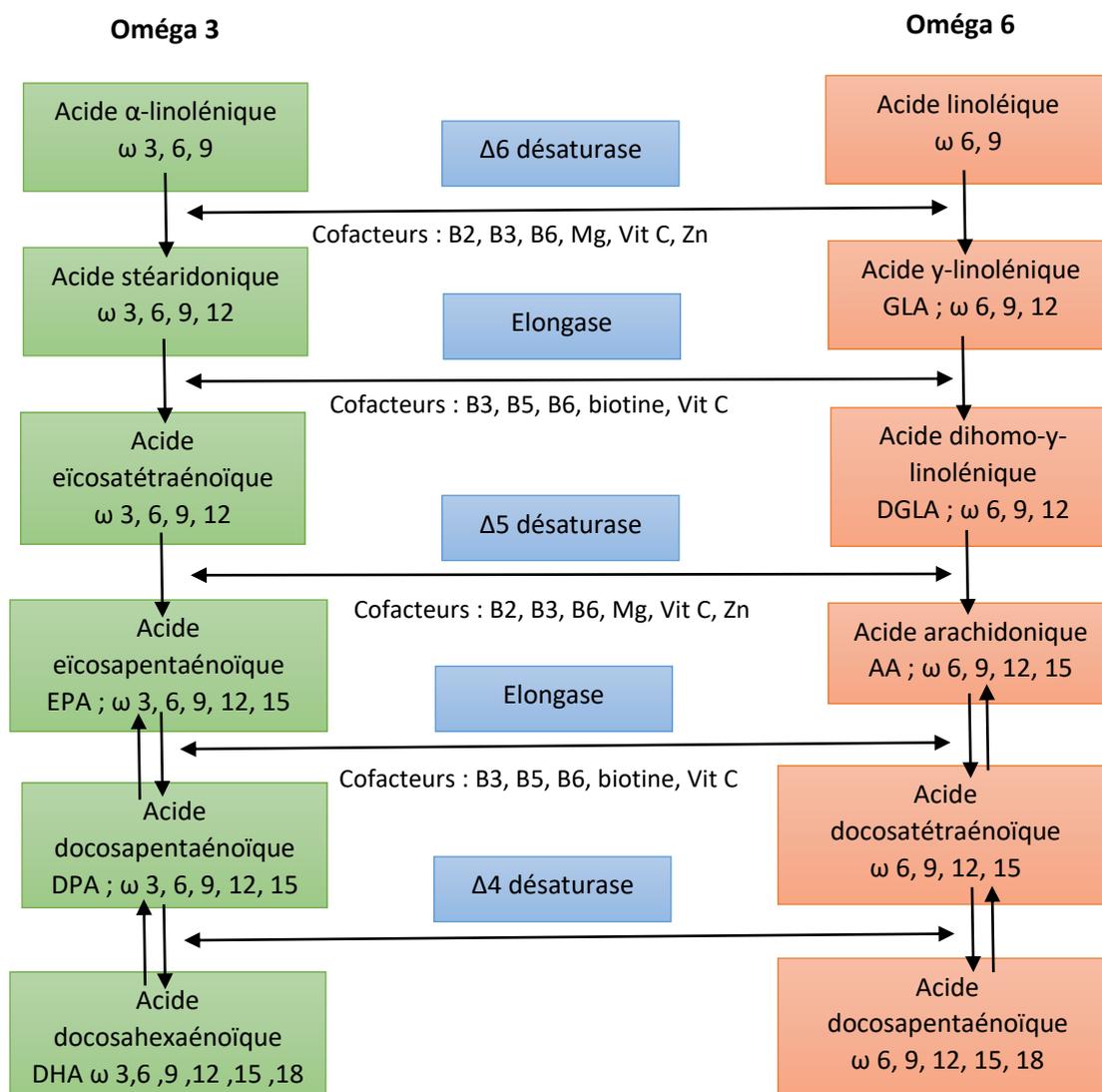


Figure 12 : Présentation des enzymes communes à la conversion de l'acide α -linoléique en acide eïcosapentaénoïque puis en acide docosahexaénoïque et à la conversion de l'acide linoléique en acide docosapentaénoïque (d'après Tsoukalas *et al.*, 2019).

L'activité de la $\Delta 6$ -désaturase est qualifiée comme étant le facteur limitant de la conversion de l'ALA en ses métabolites, à cause de la compétition entre l'ALA et le LA (Yamazaki *et al.*, 1992 ; Stark *et al.*, 2008).

La cinétique de la $\Delta 6$ -désaturase chez le chien a été décrite par Dunbar et Bauer (2002) avec la relation de Michaelis-Menten :

$$v_i = v_{max} \times \frac{S_0}{K_m + S_0}$$

Avec v_i , la vitesse initiale de l'enzyme à l'état stationnaire ; v_{max} , la vitesse mesurée avec une concentration saturante de substrat ; S_0 , la concentration initiale en substrat ; K_m la constante de Michaelis, qui correspond à la valeur de S_0 pour laquelle on a $v_i = \frac{1}{2} v_{max}$.

La valeur de K_m de l'ALA est inférieure à celle de LA, donc la $\Delta 6$ -désaturase a une plus grande affinité pour l'ALA, chez le chien. Cependant, en conditions physiologiques, ALA est présent à des concentrations largement inférieures à la K_m de la $\Delta 6$ -désaturase, alors que le LA est présent à des concentrations supérieures à la K_m de la $\Delta 6$ -désaturase et est donc converti préférentiellement, ce qui explique la faible conversion de l'ALA chez le chien et les autres mammifères. Cela sous-entend que si la supplémentation en acides gras permet d'atteindre des concentrations d'ALA supérieures à K_m , il est possible de favoriser la voie des oméga 3 et donc d'augmenter la synthèse de l'EPA et du DHA (Dunbar et Bauer, 2002).

La synthèse des acides gras poly-insaturés à longue chaîne est influencée par le sexe chez l'Homme ; on estime que les femmes non ménopausées convertissent environ 9% de l'ALA en EPA, contre 0,5 à 4%, chez l'homme (Stark *et al.*, 2008). En effet les œstrogènes activent les désaturases et l'élongase-2 via l'activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR ou « Peroxisome Proliferator Activated Receptors »), ce qui augmente la conversion de l'ALA en DHA (Yuan *et al.*, 2022). D'autres étapes sont inhibées par la testostérone ; la synthèse de DHA est donc plus faible, chez l'homme (Decsi et Kennedy, 2011).

Le chat a un métabolisme des acides gras essentiels différent de celui du chien. Le chat synthétise peu d'AA, le métabolite à longue chaîne du LA. Cela s'explique par la faible activité de la $\Delta 6$ -désaturase féline. Cependant, lorsqu'un chat est nourri avec un régime riche en LA, il synthétise de l'AA. L'explication de ce phénomène serait l'existence d'une voie alternative pour la synthèse d'AA n'impliquant pas la $\Delta 6$ -désaturase (figure 13) (Bauer, 2008).

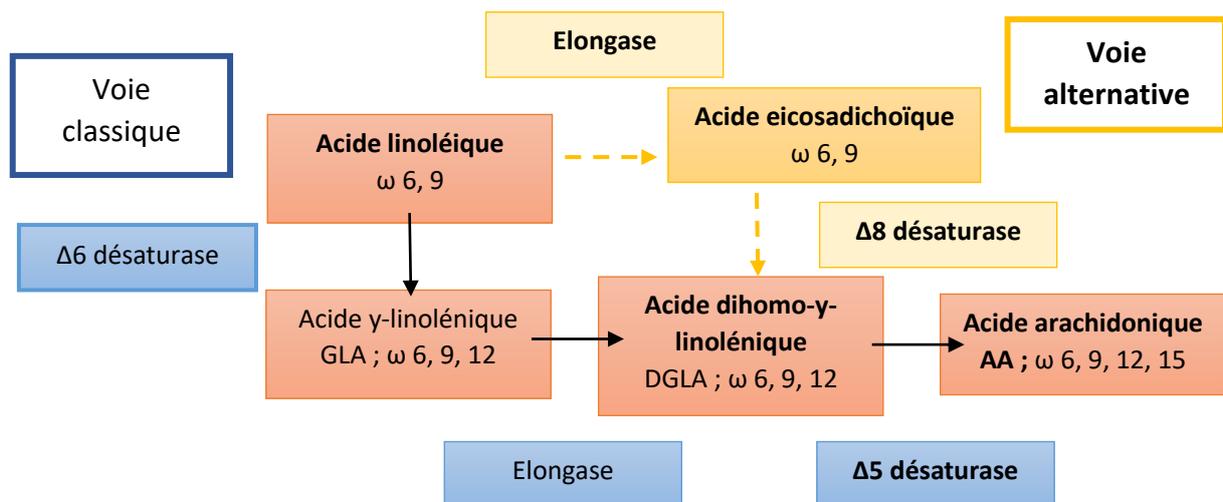


Figure 13 : Voies classique et alternative de la conversion de l'acide linoléique en acide arachidonique, chez le chat (d'après Bauer, 2008).

2. L'intégration des acides gras oméga 3 dans la membrane plasmique

Les membranes cellulaires sont des bicouches lipidiques. Elles sont constituées de différents lipides, comme des phospholipides, du cholestérol et des acides gras. La composition lipidique de la membrane plasmique exerce une influence sur sa fluidité, la biosynthèse des eicosanoïdes, la cascade de signalisation cellulaire et l'expression génomique (Stark *et al.*, 2008) ; elle est ainsi un élément central du fonctionnement cellulaire.

Une fois absorbés et/ou synthétisés, l'EPA et le DHA sont incorporés dans les membranes cellulaires et peuvent ainsi exercer une influence sur le fonctionnement des cellules, comme les cellules inflammatoires ou musculaires. Cette incorporation se fait de manière dose-dépendante et temps-dépendante (Rogerio *et al.*, 2020).

iv. Action anti-inflammatoire des acides gras oméga 3

1. Effets sur la composition des radeaux lipidiques et conséquences sur la transduction d'un stimulus inflammatoire

L'incorporation du DHA dans la membrane plasmique augmente sa fluidité, ce qui modifie le comportement de certaines protéines membranaires et influence la formation des radeaux lipidiques, notamment en augmentant leur taille (figure 14). Les radeaux lipidiques sont des

domaines membranaires composés de sphingomyéline, de cholestérol et de protéines, qui sont impliqués dans la communication intercellulaire (Wassall *et al.*, 2018).

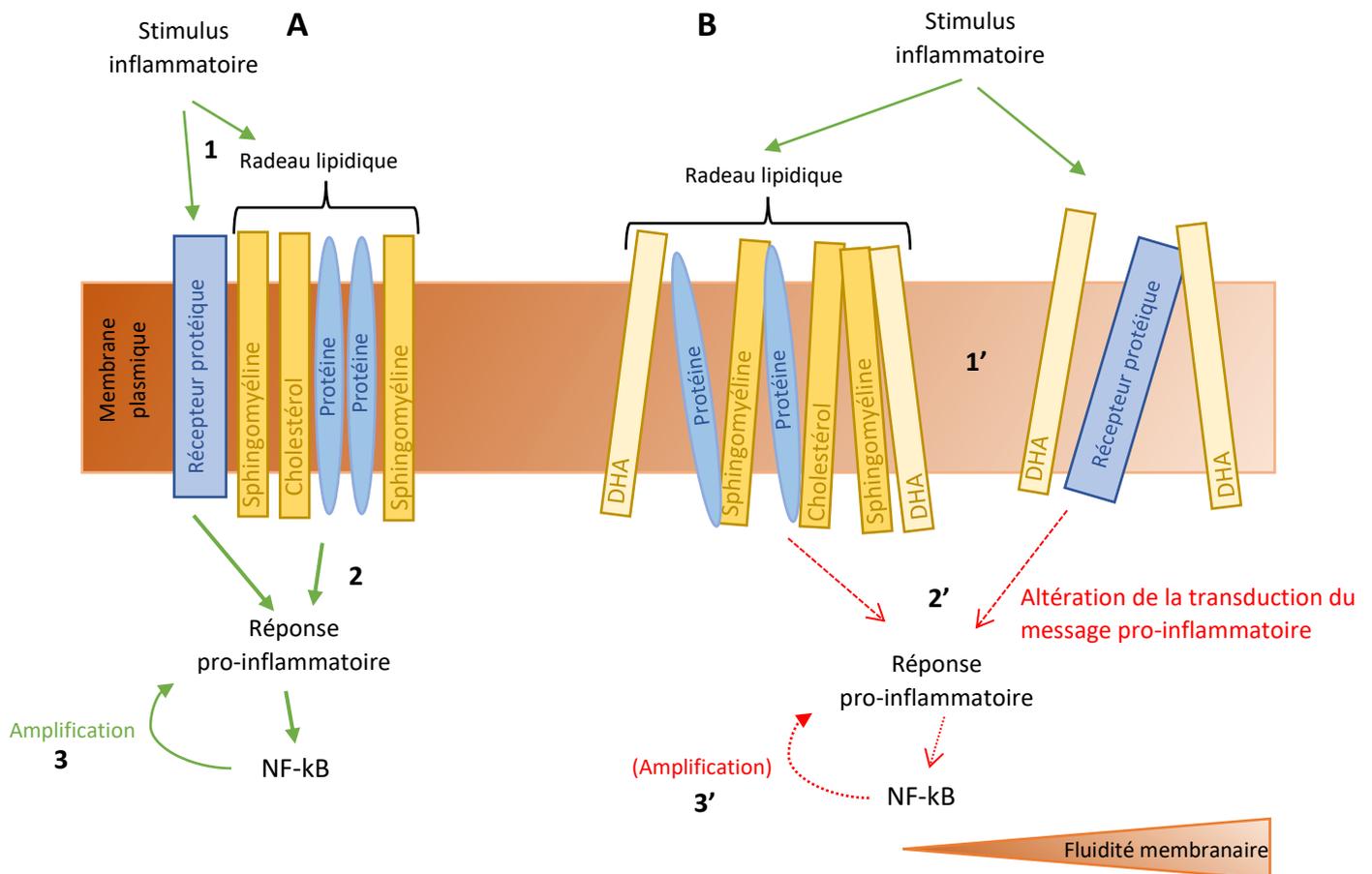


Figure 14 : Conséquences de l'intégration de l'acide docosahexaénoïque (DHA) dans la membrane plasmique des cellules inflammatoires sur la transduction d'un message pro-inflammatoire extra-cellulaire (d'après Wassall *et al.*, 2018).

A : Un stimulus inflammatoire extracellulaire est reçu par les récepteurs protéiques membranaires et le radeau lipidique d'une cellule inflammatoire (1). Le radeau lipidique et/ou les récepteurs protéiques réalisent une transduction du message pro-inflammatoire généré, ce qui induit une réponse pro-inflammatoire intracellulaire, qui est amplifiée par l'activation du facteur nucléaire pro-inflammatoire NF- kB (3).

B : La membrane cellulaire et le radeau lipidique sont enrichis en DHA, ce qui augmente leur fluidité et modifie leur organisation (1'). Cela perturbe la transduction du message généré par le stimulus inflammatoire extracellulaire, ce qui atténue la réponse pro-inflammatoire intracellulaire (2') et la synthèse du facteur nucléaire pro-inflammatoire NF- kB (3').

2. Influence des acides gras oméga 3 sur la synthèse des eicosanoïdes

Les eicosanoïdes sont des métabolites des AGPI à longue chaîne. Ils comprennent notamment les prostaglandines et les leucotriènes, qui sont des médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoire. Physiologiquement, l'AA, qui est présent en grande quantité dans les membranes des cellules inflammatoires, est le principal précurseur des leucotriènes (Lenox et Bauer, 2013).

Les eicosanoïdes issus de l'EPA et du DHA ou de l'AA sont de natures différentes : ceux issus de l'AA sont qualifiés de pro-inflammatoires tandis que ceux issus de l'EPA et du DHA sont qualifiés d'anti-inflammatoires. Ainsi, selon la proportion d'EPA, de DHA et d'AA dans les membranes cellulaires, la réponse inflammatoire cellulaire peut être modulée (Rogerio *et al.*, 2020).

3. Effets sur la synthèse des médiateurs pro-résolveurs spécialisés

L'EPA et le DHA sont des précurseurs des médiateurs pro-résolveurs spécialisés (SPM pour « Specialized Pro-resolving Mediator ») : les résolvines, les protectines et les marésines. Elles sont synthétisées par oxydation des AGPI à longue chaîne (Gorjao *et al.*, 2019). Ces médiateurs favorisent la phase de résolution de l'inflammation, notamment en limitant la diapédèse des leucocytes et la production des cytokines IL-1 et TNF- α (Rogerio *et al.*, 2020).

4. Actions sur la synthèse des cytokines pro-inflammatoires

L'EPA et le DHA membranaires entraînent une diminution de l'expression des gènes de l'IL1, de l'IL6 et de TNF α , qui sont des cytokines pro-inflammatoires (Rogerio *et al.*, 2020 ; Frankhouser *et al.*, 2022 ; Hadi *et al.*, 2015).

L'EPA inhibe la synthèse des cytokines pro-inflammatoires par son action sur leur facteur de transcription : le facteur nucléaire NF- κ B. En l'absence de stimulus inflammatoire, NF- κ B est complexé à la protéine I κ B, ce qui permet sa séquestration dans le cytoplasme et donc son inactivité. Sous l'action d'un stimulus inflammatoire, comme une stimulation de la cellule par TNF α ou IL6, il y a phosphorylation d'I κ B, ce qui entraîne une dissociation du complexe I κ B/NF- κ B. NF- κ B rejoint alors le noyau et active la transcription des gènes des cytokines pro-inflammatoires (Hinz et Scheiderei, 2014). En inhibant la phosphorylation de la protéine I κ B,

l'EPA piège NF-κB dans le compartiment cytoplasmique, empêchant ainsi la transcription des cytokines pro-inflammatoires (Hadi *et al.*, 2015) (figure 15).

De plus, l'EPA, le DHA et l'AA sont des agonistes des PPAR (figure 15). Les PPAR sont des facteurs de transcription nucléaires qui ont une action anti-inflammatoire par inhibition de NF-κB. Cette inhibition peut se faire, entre autre, par liaison directe PPAR/NF-κB ou par augmentation de l'expression d'IκB (Korbecki *et al.*, 2019).

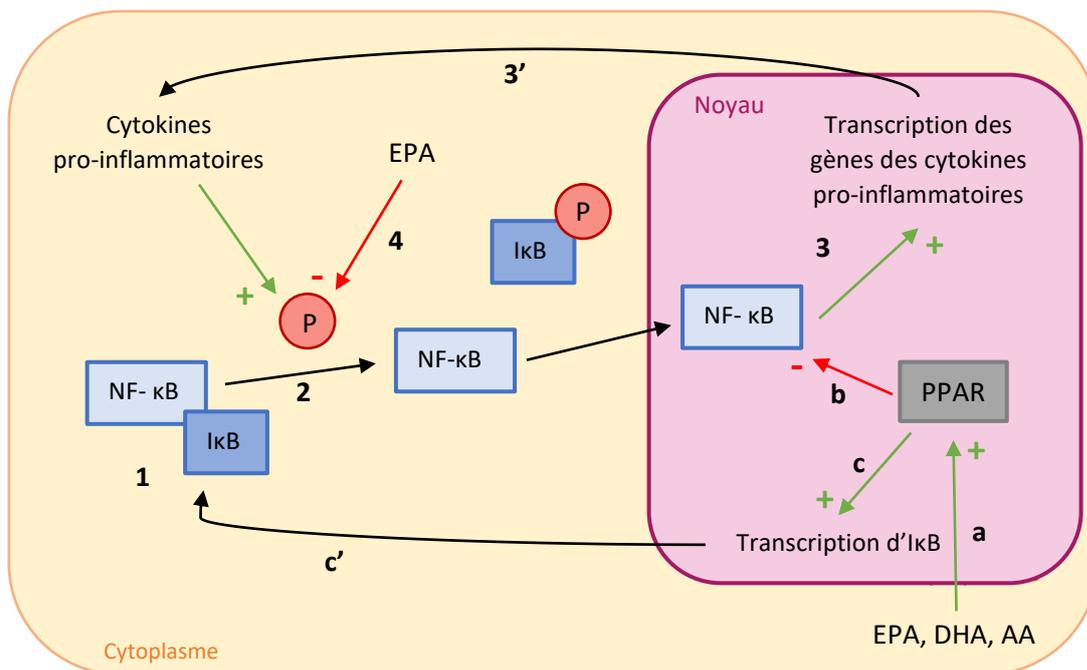


Figure 15 : Synthèse de l'action inhibitrice de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide arachidonique (AA) sur le facteur de transcription des cytokines pro-inflammatoires NF-κB (d'après Hinz et Scheidereit, 2014 ; Hadi *et al.*, 2015 ; Korbecki *et al.*, 2019).

1 : Complexe NF-κB/IκB inactif.

2 : Activation de NF-κB par phosphorylation d'IκB sous l'action des cytokines pro-inflammatoires.

3 et 3' : Activation de la transcription des gènes des cytokines inflammatoires par NF-κB dans le noyau.

4 : Inhibition de la phosphorylation d'IκB par l'EPA.

a : Activation du PPAR par EPA, DHA et AA.

b : Inactivation de NF-κB dans le noyau par complexation avec le PPAR.

c et c' : Activation de la transcription d'IκB par le PPAR, ce qui favorise la formation de complexe NF-κB/IκB.

Certains auteurs suggèrent que l'EPA et le DHA ont aussi une action anti-inflammatoire via des modifications épigénétiques. Une étude réalisée sur des cellules sanguines mononuclées montre qu'après supplémentation par voie orale avec de l'EPA et du DHA, les promoteurs des gènes des cytokines pro-inflammatoires comme TNF α et IL6 sont hyper-méthylés, ce qui contribue à diminuer leur expression dans les cellules inflammatoires (Frankhouser *et al.*, 2022).

De nombreux auteurs suggèrent que l'action anti-inflammatoire des AGPI à chaîne longue n'est possible qu'avec une supplémentation orale en EPA et DHA, c'est-à-dire avec de l'huile de poisson principalement, en raison du faible niveau de conversion de l'ALA en EPA et DHA, chez les mammifères. Cependant de Abreu et collaborateurs (2022) ont réalisé une méta-analyse récente à partir d'études sur la supplémentation en oméga 3 d'humains atteints de maladie rénale chronique avec différentes sources végétales et ont montré qu'une supplémentation en ALA (dose non renseignée) diminue significativement la concentration plasmatique de protéine C-réactive (CRP), un marqueur biochimique de l'inflammation, chez ces patients. D'après Su et collaborateurs (2018), la diminution de la CRP à la suite d'une supplémentation en ALA ne serait significative que chez les patients présentant initialement des marqueurs de l'inflammation élevés (CRP > 6 mg/L).

v. Influence des acides gras oméga 3 sur le métabolisme musculaire

L'EPA et le DHA influencent le catabolisme et l'anabolisme musculaires. Concernant les réactions de catabolisme, la dégradation des protéines musculaires est principalement contrôlée par la voie ubiquitine-protéasome. En 2017, Shin et collaborateurs ont montré que le DHA diminuait l'activité du protéasome *in vitro*. De plus, la voie ubiquitine-protéasome est notamment activée par les cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL-6 (Jayawardena *et al.*, 2023), dont la synthèse est diminuée par l'EPA et le DHA (Rogero *et al.*, 2020 ; Frankhouser *et al.*, 2022 ; Hadi *et al.*, 2015).

L'EPA et le DHA favorisent l'anabolisme musculaire via plusieurs mécanismes. En contexte sain, ils favorisent l'utilisation des acides aminés par les cellules musculaires pour leur renouvellement (Nwachukwu *et al.*, 2017). De plus, le DHA stimule la voie mTOR ou cible de la rapamycine chez les mammifères ; l'activation directe de cette voie par le DHA endogène ou exogène favorise la synthèse protéique (Lee *et al.*, 2020). Enfin, lors d'insulino-résistance,

l'EPA et le DHA augmentent la sensibilité à l'insuline des cellules musculaires, favorisant ainsi l'absorption de glucose (Pappalardo *et al.*, 2015).

vi. Effet anti-lipolytique de l'acide eicosapentaénoïque

Le facteur de mobilisation lipidique (LMF) est un agoniste tumoral des hormones de la lipolyse, impliqué notamment dans la mise en place du syndrome anorexie-cachexie en induisant une perte de masse grasse (Hadi *et al.*, 2015).

Une étude réalisée sur des cellules adipeuses de l'épididyme de rongeurs a montré que l'EPA a une action inhibitrice directe sur l'adénylate cyclase de ces adipocytes. En empêchant ainsi la lipolyse des triglycérides, l'EPA préserve le tissu adipeux (Price et Tisdale, 1998).

Les propriétés anti-inflammatoires, anti-lipolytiques, l'action sur le catabolisme et l'anabolisme musculaires des acides gras oméga 3 en font des nutriments d'avenir dans la prise en charge de nombreuses maladies.

b. Les antioxydants

i. Les oxydants

1. Présentation des principaux oxydants

Les radicaux oxydants sont des « molécules chimiquement réactives qui causent des dommages cellulaires associés au stress oxydatif » (Putman *et al.*, 2021). Ils comprennent trois grandes catégories : les dérivés réactifs de l'oxygène, les dérivés réactifs de l'azote et les dérivés réactifs du soufre.

Les dérivés réactifs de l'oxygène sont produits à 90% au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale à la suite d'un échappement d'électrons ou lors de réactions avec le Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP) (Valko *et al.*, 2007; Lushchak, 2014).

Ils comprennent :

- L'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, un radical libre très réactif, qui peut générer d'autres radicaux libres, par exemple le peroxyde d'hydrogène (Valko *et al.*, 2007) ;
- Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , qui est associé à la production de radicaux hydroxyles (Russo et Bracarense, 2016) ;
- Le radical hydroxyle OH^{\bullet} , la forme neutre de l'anion superoxyde, qui est le plus abondant des dérivés réactifs de l'oxygène (Russo et Bracarense, 2016).

Les dérivés réactifs de l'azote comprennent :

- Le monoxyde d'azote NO^{\bullet} , issu de l'oxydation de l'arginine ;
- L'ion peroxydite $ONOO^-$, formé suite à la réaction entre l'anion superoxyde et le monoxyde d'azote (Valko *et al.*, 2007).

Les dérivés réactifs du soufre sont issus des réactions entre des thiols et des dérivés réactifs de l'oxygène (Kasote *et al.*, 2015). Ils jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie redox cellulaire et dans la signalisation cellulaire. Les dérivés réactifs du soufre comprennent notamment le sulfure d'hydrogène H_2S et les dérivés thiolés, qui sont les formes dérivées du soufre les plus réduites, ou encore les radicaux thiyls (RS^{\bullet}) (Lau et Pluth, 2019).

2. Les rôles physiologiques des oxydants

Les oxydants ont des rôles physiologiques, notamment dans la signalisation cellulaire et l'inflammation (Putman *et al.*, 2021). Par exemple, l'anion superoxyde est produit lors de l'activation de cellules inflammatoires comme les granulocytes neutrophiles, les granulocytes éosinophiles, les monocytes et les macrophages (Russo et Bracarense, 2016). Le monoxyde d'azote est impliqué dans la neurotransmission, la régulation de la pression artérielle, la relaxation des muscles lisses et la modulation de l'immunité (Valko *et al.*, 2007).

ii. Les antioxydants

Les antioxydants sont des composés ou des enzymes qui contribuent à diminuer ou à retarder l'oxydation des molécules de l'organisme qui y sont sensibles, en étant présents à des concentrations inférieures à celles de ces composés.

On distingue les antioxydants :

- Enzymatiques : comme la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase ;
- Non enzymatiques : comme l'acide ascorbique, le glutathion, la proline, les caroténoïdes, les composés phénolés, les flavonoïdes, les tannins (Kasote *et al.*, 2015) et les vitamines E (Marcinek et Krejpcio, 2017).

Par exemple, le fer peut catalyser des réactions de formation de radicaux libres. Or, les composés phénolés ont un potentiel chélateur du fer ; ces composés sont donc considérés comme des antioxydants (Reyes-Caudillo *et al.*, 2008).

Les plantes sont souvent riches en antioxydants, mais leurs capacités antioxydantes ne sont, dans la majorité des cas, démontrées qu'*in vitro*. *In vivo*, l'efficacité des antioxydants dépend principalement de leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et de leur excrétion, qui sont généralement moins étudiés (Kasote *et al.*, 2015).

iii. Le stress oxydatif

Les antioxydants réagissent avec les oxydants et les neutralisent. En cas d'excès de production des oxydants par rapport aux antioxydants disponibles, il y a rupture de l'homéostasie et un déséquilibre se met en place en faveur des composés oxydants : on parle de stress oxydatif (Russo et Bracarense, 2016 ; Lushchak, 2014).

Les oxydants ciblent principalement les membranes cellulaires, car ces dernières sont très riches en AGPI, qui sont sensibles à l'oxydation en raison de la présence de nombreuses doubles liaisons dans leur structure (Putman *et al.*, 2021). Il en résulte des modifications de la structure et de la perméabilité des membranes cellulaires (Russo et Bracarense, 2016). De plus, les oxydants peuvent se fixer sur l'ADN et les protéines pour former des adduits, modifiant ainsi leur fonction (Pohl et Jovanovic, 2019).

1. Lien entre le stress oxydatif et le cancer chez le chien

Le lien entre le stress oxydatif et le cancer a été établi en médecine humaine et est étudié en médecine vétérinaire (Russo et Bracarense, 2016). Par exemple, en 2009, Winter et collaborateurs ont comparé les biomarqueurs de stress oxydatif, chez des chiens atteints de lymphome, avant la mise en place d'une chimiothérapie et après rémission, avec ceux d'un groupe de chiens sains. Ils ont montré que les concentrations sériques de certains antioxydants comme des tocophérols (vitamines E) étaient significativement plus faibles chez les chiens atteints de lymphome, et que les valeurs se normalisaient après rémission. En 2015, Bottari et collaborateurs ont mesuré les produits de l'oxydation des protéines (AOPP pour Advanced Oxidation Protein Products), les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS pour Thiobarbituric Acid Reactive Substances) et l'état de réduction ferrique du plasma (FRAP pour Ferric Reducing-Antioxidant Power), toutes ces molécules étant des marqueurs sériques de stress oxydatif, sur des chiens atteints de lymphome multicentrique avant de commencer la chimiothérapie (protocole CHOP) et cinq semaines après le début de celle-ci. Ils en ont déduit, d'après les mesures des marqueurs de stress oxydatif précédemment cités, que le niveau de stress oxydatif était significativement plus élevé chez les chiens atteints de lymphome par rapport aux chiens sains et que, cinq semaines après le début de la chimiothérapie, le niveau de stress oxydatif était encore plus élevé chez les chiens cancéreux. Ils ont aussi mis en évidence que le stress oxydatif était plus faible chez les chiens

en rémission par rapport aux chiens chez qui le cancer n'est pas contrôlé, avec la mesure de la FRAP.

On suspecte que la carcinogénèse soit liée aux adduits formés par réaction d'addition entre les dérivés aldéhydes réactifs, comme le malondialdéhyde (MDA), et les acides gras membranaires, la séquence d'ADN ou les protéines (figure 16) (Russo et Bracarense, 2016 ; Pohl et Jovanovic, 2019 ; Putman *et al.*, 2021).

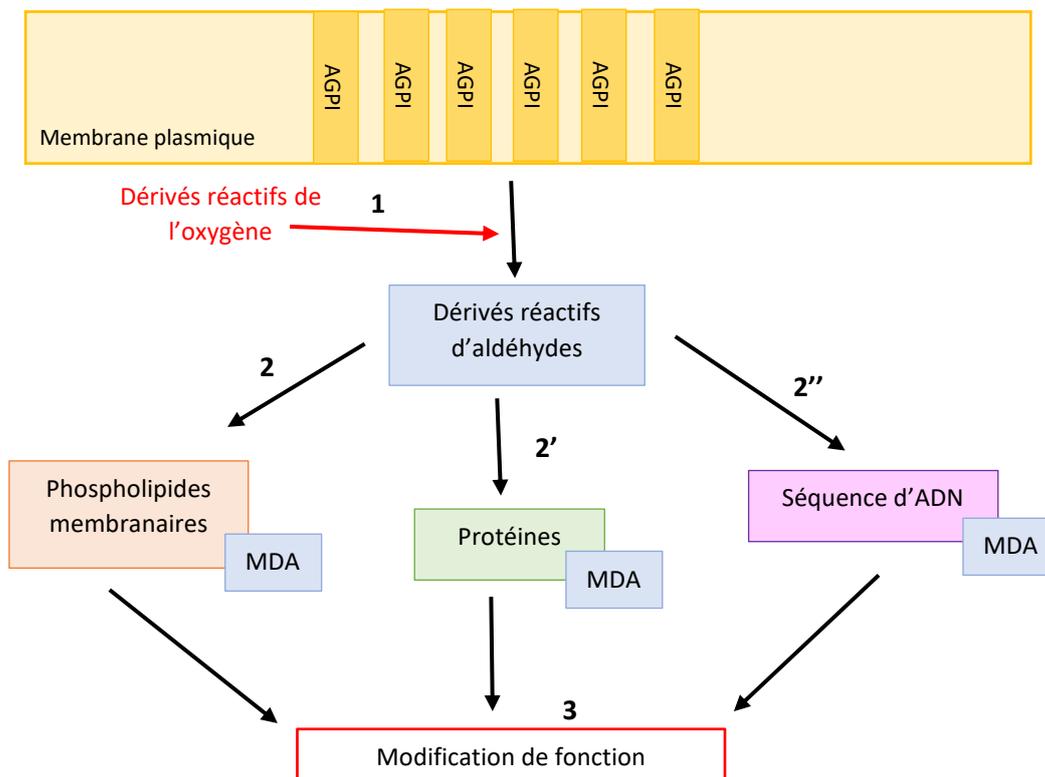


Figure 16 : Conséquences de la peroxydation des acides gras poly-insaturés sur les lipides membranaires, les protéines et l'ADN (d'après Pohl et Jovanovic, 2019 ; Valko *et al.*, 2007).

Les dérivés réactifs d'aldéhydes, comme le malondialdéhyde sont formés lors de la peroxydation des acides gras des phospholipides membranaires par les endoperoxydes (1). Les dérivés réactifs d'aldéhydes se lient aux phospholipides membranaires, aux acides aminés des protéines et à certaines bases de la séquence d'ADN, formant ainsi des adduits (2, 2' et 2''). Cette réaction d'addition aboutit à des modifications fonctionnelles des molécules adduites (3).

Le MDA, en plus d'être un composé mutagène *in vitro*, est cancérigène chez le rat (Valko *et al.*, 2007). En 2013, Macotpet et collaborateurs ont mesuré le MDA sérique de 101 chiens sains et de 80 chiens atteints d'un cancer ne recevant ni chimiothérapie, ni supplémentation en

antioxydant. Ils ont montré que les chiens atteints d'un cancer avaient des concentrations en MDA sérique significativement supérieures à celle des chiens sains, ce qui concorde avec les résultats obtenus en médecine humaine (Jelic *et al.*, 2021). La concentration en MDA sérique ne variait pas avec l'âge, chez le chien sain (Macotpet *et al.*, 2013).

Le stress oxydatif est potentiellement impliqué dans d'autres maladies chroniques, comme l'insuffisance cardiaque, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les maladies rénales chroniques (Sagols et Priymenko, 2011 ; Russo et Bracarense, 2016 ; Rubio *et al.*, 2017 ; Verk *et al.*, 2017).

2. Les biomarqueurs du stress oxydatif

Les oxydants ne sont pas mesurables directement, car leur demi-vie est trop brève en raison de leur grande réactivité. En revanche, il est possible de mesurer des produits des réactions d'oxydation et certains composés antioxydants (Russo et Bracarense, 2016).

Les principaux marqueurs utilisés chez le chien sont :

- Le MDA, qui est produit lors de la peroxydation des AGPI des phospholipides membranaires. C'est un marqueur utilisé pour quantifier le stress oxydatif cellulaire chez le chien et qui se mesure dans le sérum, il est aussi utilisé en médecine humaine (Russo et Bracarense, 2016 ; Macotpet *et al.*, 2013).
- Les isoprostanes, qui sont également produits lors de la peroxydation des lipides. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de valeur de référence chez le chien sain (Putman *et al.*, 2021).
- L' α -tocophérol sérique ou plasmatique, un puissant antioxydant qui inhibe la peroxydation lipidique (Verk *et al.*, 2017).
- La glutathion peroxydase, une enzyme antioxydante intracellulaire (Verk *et al.*, 2017).

Ainsi, le stress oxydatif est cause et conséquence de la carcinogénèse et d'autres maladies chroniques. Le stress oxydatif résultant d'un déficit en antioxydants par rapport aux oxydants, il serait théoriquement intéressant d'apporter des antioxydants lors de la prise en charge de ces maladies. Dans cette approche, le facteur limitant semble être la biodisponibilité des antioxydants par voie orale, qui est peu étudiée à l'heure actuelle (figure 17).

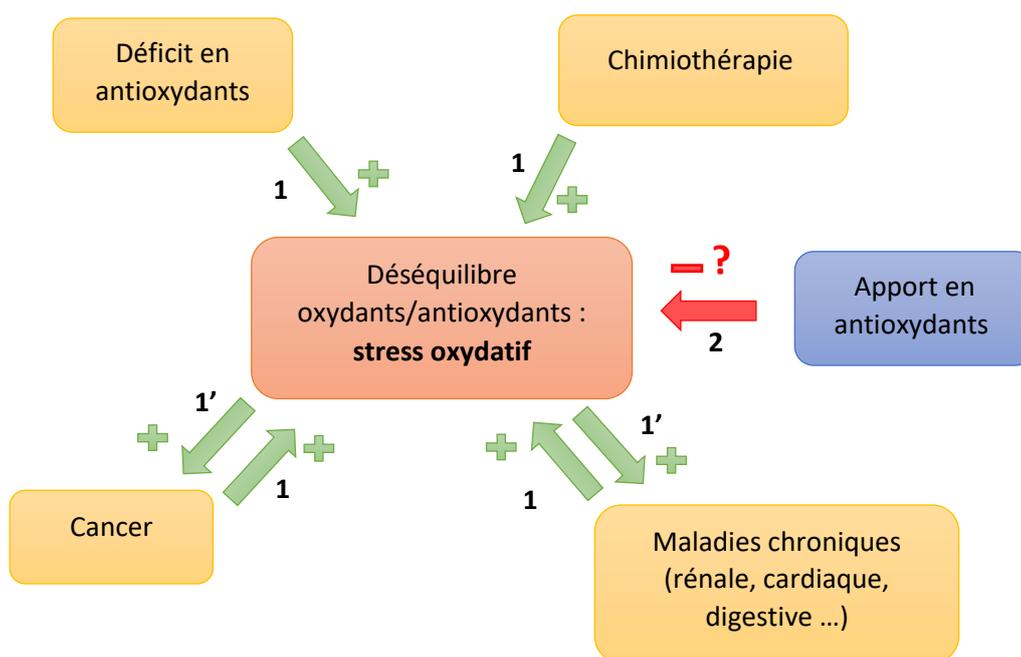


Figure 17 : Relations entre le stress oxydatif, le cancer et la chimiothérapie ; intérêt potentiel d'un apport en antioxydants.

Un déficit en antioxydants, une maladie chronique, le cancer ou une chimiothérapie sont des facteurs qui favorisent un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants et donc un stress oxydatif (1). Or, le stress oxydatif est lui-même un facteur favorisant les maladies chroniques et le cancer (1'). Un moyen de lutter contre le stress oxydatif serait donc de supplémenter l'animal en antioxydants (2).

c. Les fibres

i. Présentation

Les fibres alimentaires comprennent des polysaccharides comme la cellulose, les pectines et les hémicelluloses, des oligosaccharides comme l'inuline, les fructo-oligosaccharides, l'amidon résistant, et, par association fonctionnelle, la lignine (Simpson et Campbell, 2015). On les classe selon leurs propriétés physico-chimiques et leur action sur le contenu digestif, à savoir leur solubilité, leur viscosité, leur capacité de rétention d'eau et leur fermentescibilité (Nogueira *et al.*, 2019). Les fibres solubles sont généralement plus fermentescibles que les fibres insolubles, et sont fermentées dans le côlon par le microbiote digestif (Diez et Istasse, 1997).

ii. Influence des fibres sur le microbiote digestif

1. Présentation du microbiote digestif du chien

Les principaux phyla bactériens que l'on retrouve dans la flore du gros intestin chez le chien sain sont les Firmicutes, les Bactéroïdètes, les Proteobactéries et les Fusobacterium (Alessandri *et al.*, 2019 ; Nogueira *et al.*, 2019). La composition du microbiote est variable au cours de la vie du chien et dépend du type de part (césarienne ou mise bas par voie basse), de l'alimentation, de l'âge, des troubles métaboliques rencontrés et de l'existence ou non d'une maladie inflammatoire intestinale (Alessandri *et al.*, 2019). Par exemple, avec l'âge, la proportion de *Clostridium perfringens* tend à augmenter, chez le chien (Grieshop *et al.*, 2004). La composition de la flore digestive dépend de l'état de stress et de la prise d'antibiotique (Slavin, 2013).

La microflore intestinale utilise les fibres solubles du bol alimentaire et le mucus pour se développer (Slavin, 2013). En cas d'absence de fibres solubles dans l'alimentation, la flore utilise exclusivement le mucus pour son développement, ce qui peut aboutir à une altération de la barrière intestinale (Brownlee, 2011).

2. L'utilisation des fibres fermentescibles par le microbiote digestif

Certaines fibres solubles sont des prébiotiques, c'est-à-dire des aliments bénéfiques pour l'hôte par la stimulation sélective de la croissance et de l'activité d'un nombre limité de bactéries bénéfiques dans le côlon (Biagi *et al.*, 2010). Tous les prébiotiques sont des fibres mais la réciproque est fautive (Slavin, 2013). En effet, un prébiotique doit remplir certaines

conditions : il ne doit pas être dégradé avant d'atteindre le côlon, par l'acidité gastrique et les enzymes de la digestion, et il ne doit pas être absorbé dans l'intestin grêle. Il doit aussi être fermentescible par les bactéries coliques et favoriser le développement sélectif des bactéries commensales bénéfiques pour l'hôte (Slavin, 2013).

L'utilisation de prébiotiques favorise le développement des bactéries saccharolytiques, comme les Bifidobactéries et/ou les Lactobacilles, par opposition aux bactéries protéolytiques (Slavin, 2013). La fermentation des fibres solubles produit du gaz et des acides gras volatils, comme le propionate, l'acétate et le butyrate (Slavin, 2013 ; Deschamps *et al.*, 2022). Ce dernier est la source d'énergie préférentielle des colonocytes (Martin-Gallausiaux *et al.*, 2021).

Les acides gras volatils produits par le microbiote digestif contribuent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale selon plusieurs modalités. Premièrement, ils influencent la composition du microbiote digestif, en instaurant des conditions favorables au développement des bactéries commensales au détriment des bactéries pathogènes. En effet, ils contribuent à diminuer le pH de la lumière digestive, ce qui la rend défavorable au développement des clostridies et des coliformes (Lomax et Calder, 2008). Aussi, la β -oxydation du butyrate dans les colonocytes consomme du dioxygène, ce qui permet la mise en place d'une hypoxie locale, qui est favorable au développement des bactéries commensales anaérobies et défavorable à certaines salmonelles, par exemple (Martin-Gallausiaux *et al.*, 2021). De plus, les acides gras volatils renforcent la barrière intestinale, en favorisant le développement et la différenciation des colonocytes, notamment en agissant comme régulateurs de la transcription via divers mécanismes. Enfin, ils stimulent la sécrétion du mucus et, *in vitro*, renforcent les jonctions serrées (Klingbeil *et al.*, 2019 ; Martin-Gallausiaux *et al.*, 2021). Le butyrate favorise aussi un environnement cytokinique anti-inflammatoire au niveau de la barrière intestinale, en défavorisant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme IL-8 et en favorisant celle de cytokines anti-inflammatoires comme le facteur de croissance transformant $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), par les colonocytes. Il favorise la synthèse d'interleukine 10 (IL-10), cytokine clef de la mise en place de la relation de tolérance entre le système immunitaire de l'hôte et le microbiote digestif (figure 18) (Martin-Gallausiaux *et al.*, 2021).

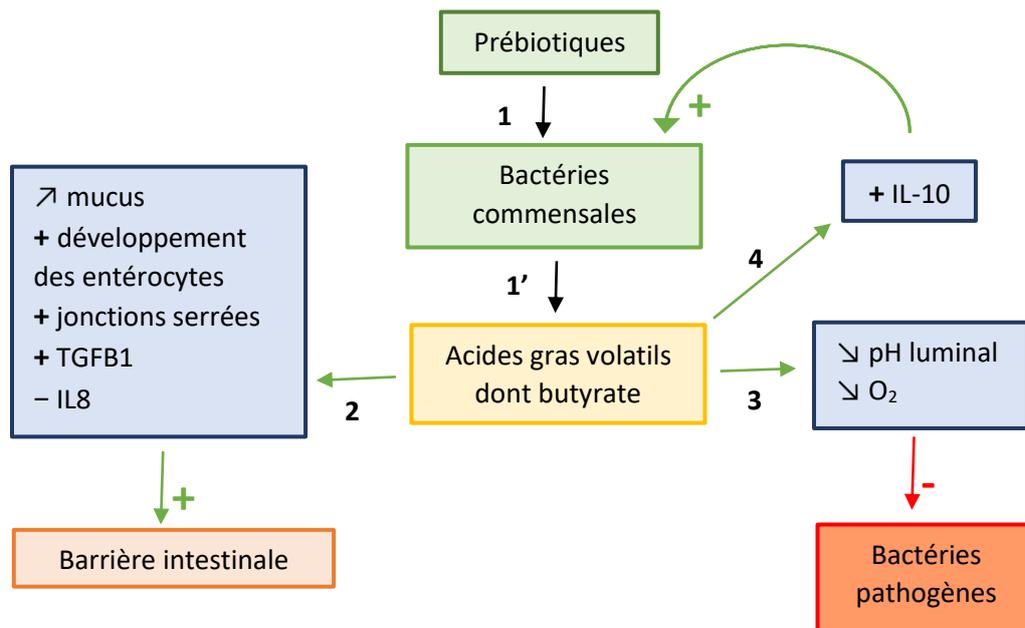


Figure 18 : Intérêt de l'utilisation des prébiotiques dans la modulation du microbiote digestif et sur le renforcement de la barrière intestinale.

Les prébiotiques favorisent la croissance des bactéries commensales, qui les fermentent en acides gras volatils, notamment le butyrate (1 et 1'). Le butyrate permet de renforcer la barrière intestinale en stimulant la sécrétion de mucus, en favorisant le développement des colonocytes, en renforçant les jonctions serrées et en favorisant la mise en place d'un environnement cytokinique anti-inflammatoire (2). La production d'acides gras volatils acidifie la lumière digestive et la consommation du butyrate par les entérocytes, favorise une hypoxie locale, ce qui génère des conditions environnementales défavorables à certaines bactéries pathogènes (3). Enfin, le butyrate favorise la sécrétion d'IL-10, cytokine qui contribue à la tolérance des bactéries commensales par le système immunitaire de l'hôte (3).

iii. Intérêt de l'utilisation des fibres dans la gestion des diarrhées

L'utilisation de fibres solubles est intéressante dans la prise en charge des diarrhées coliques (Diez et Istasse, 1997). En effet, leur capacité de rétention d'eau permet d'améliorer la consistance des fèces (Nogueira *et al.*, 2019 ; Alves *et al.*, 2021). Par exemple, Alves et collaborateurs (2021) ont supplémenté vingt-deux chiens de travail présentant des diarrhées chroniques d'origine colique avec des enveloppes de psyllium à raison de quatre cuillères à soupe par jour pendant un mois. Une réponse satisfaisante, c'est-à-dire une diminution de la fréquence de défécation, une amélioration de la consistance des selles et une prise de poids, a été constatée chez 90% des individus. Un mois après l'arrêt de la supplémentation, une persistance de ces effets bénéfiques a été objectivée.

Ainsi, d'après les données actuellement disponibles dans la littérature, les acides gras oméga 3, les antioxydants et les fibres constituent des nutriments d'intérêt dans le cadre de la prévention et/ou du traitement de maladies chroniques, comme le cancer, et sont très étudiés chez l'Homme. Un aliment redécouvert dans les années 1990 est particulièrement riche en ces trois nutriments ; il s'agit de la graine de chia.

III. Présentation de l'intérêt potentiel de la graine de chia dans la prise en charge de l'inflammation et des troubles digestifs digestive causés par le cancer et sa prise en charge

a. Présentation générale de la graine de chia

La graine de chia est le fruit sec indéhiscent de *Salvia hispanica* L., une plante herbacée annuelle de la famille des Lamiacées, originaire du sud du Mexique et du nord du Guatemala (de Falco *et al.*, 2017). Elle mesure 2 mm de long et 1 mm de large (Kulczyński *et al.*, 2019) et son enveloppe est classiquement de couleur grise avec des taches noires, mais d'autres couleurs existent. Elle contient un embryon et est enrobée de mucilages, qui forment un gel autour de la graine lorsqu'elle est au contact de l'eau (Valdivia-López et Tecante, 2015).

Cette plante pousse principalement dans les régions tropicales et subtropicales, mais elle peut aussi pousser dans les régions tempérées (Valdivia-López et Tecante, 2015).

i. Histoire de la graine de chia

Découverte par Carolus Linnaeus (1707 – 1778) au XVIII^{ème} siècle en Amérique, la chia a tout d'abord été confondue avec une plante espagnole, ce qui lui a valu le nom de *Salvia hispanica* (Valdivia-López et Tecante, 2015). Au XVI^{ème} siècle, elle faisait partie des aliments principaux du régime alimentaire des peuples d'Amérique Centrale. Elle était aussi utilisée pour ses vertus médicinales, par exemple ses feuilles et ses racines étaient données pour soigner les infections respiratoires (Grancieri *et al.*, 2019). Elle constituait même une offrande faite aux dieux et fut alors bannie par les européens lors de la colonisation des Amériques. Elle a ensuite été redécouverte dans les années 1990 (de Falco *et al.*, 2017).

ii. Utilisations actuelles dans l'industrie agro-alimentaire et dans le domaine de la santé humaine et animale

La graine de chia peut être utilisée sous forme de graine, de farine ou d'huile (Valdivia-López et Tecante, 2015). Aujourd'hui, elle est principalement étudiée pour ses propriétés industrielles, car ses mucilages possèdent des propriétés physico-chimiques intéressantes pour l'industrie agro-alimentaire. Elle peut, par exemple, être utilisée pour stabiliser et texturer les aliments (Segura-Campos *et al.*, 2014). Elle est aussi riche en acides gras oméga 3 : sa consommation par certains animaux de production permet d'obtenir des produits animaux enrichis en oméga 3 (de Falco *et al.*, 2017).

Elle présente des vertus pour la santé humaine et animale : en effet, la graine de chia est riche en composés bioactifs, c'est-à-dire en constituants naturels qui ont des effets sur la santé humaine en plus de leurs intérêts nutritionnels (Biesalski *et al.*, 2009) comme les fibres, les acides gras oméga 3 et les antioxydants. La graine de chia est, par exemple, étudiée pour son potentiel hypoglycémiant, antioxydant et hypotenseur (Grancieri *et al.*, 2019).

b. Composition de la graine de chia

La composition de la graine de chia varie selon sa localisation, les conditions de culture et de récolte (Grancieri *et al.*, 2019; Valdivia-López et Tecante, 2015). Elle est principalement constituée de glucides (42,12%) dont 34,40% de fibres alimentaires. Elle contient 30,74% de lipides, en majorité des acides gras oméga 3 et 16,54% de protéines, 5,80% d'eau et 4,80% de minéraux (Valdivia-López et Tecante, 2015).

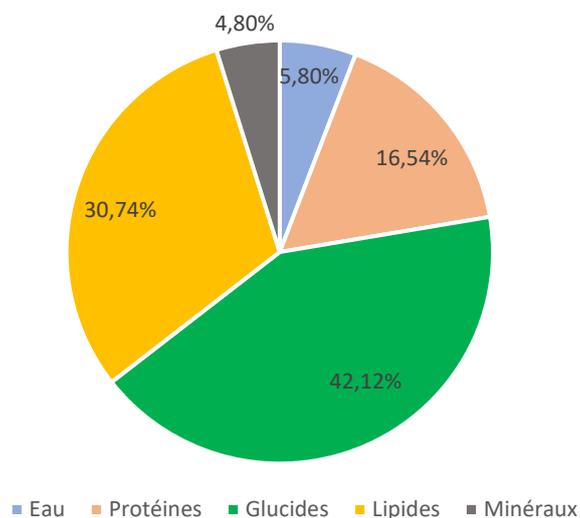


Figure 19 : Composition de la graine de chia (d'après Valdivia-López et Tecante, 2015)

i. Les protéines

La graine de chia constitue une bonne source de protéines d'origine végétale et en contient 16,5% en moyenne. Elle contient les dix acides aminés essentiels que l'on compte chez le chien. Ils sont dits essentiels car le chien ne possède pas la capacité de les synthétiser et doivent donc être apportés par l'alimentation (Nitrayová *et al.*, 2014). Il s'agit de l'arginine, la phénylalanine, l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la thréonine, le tryptophane et la valine. La graine de chia contient aussi des acides aminés dit non essentiels : l'alanine, la cystine, l'acide glutamique, la glycine, la proline, la sérine et la tyrosine (tableau 6).

Tableau 6 : Profil en acides aminés de la graine de chia (d’après Ziemichód *et al.*, 2019).

Acides aminés essentiels	Teneur (mg/g)	Acides aminés non essentiels	Teneur (mg/g)
Arginine	20,4	Alanine	10,2
Phénylalanine	11	Asparagine	17,2
Histidine	6,78	Acide cystéique	5,35
Isoleucine	7,29	Acide glutamique	36
Leucine	13,5	Glycine	9,88
Lysine	9,79	Proline	7,61
Sulfone de méthionine	7,95	Sérine	11,6
Thréonine	7,58	Tyrosine	5,78
Tryptophane	7,93		
Valine	9,35		

Les protéines de la graine de chia sont très digestes puisque leur digestibilité est de 78,9% chez l’Homme, ce qui se rapproche de celle de la caséine (88,6%), une protéine d’origine animale, et de celle des haricots (77,5%). Ses protéines sont plus digestes que celles apportées par d’autres aliments plus couramment consommés, comme le riz (59,4%) ou le maïs (66,6%) (da Silva *et al.*, 2016 ; Grancieri *et al.*, 2019).

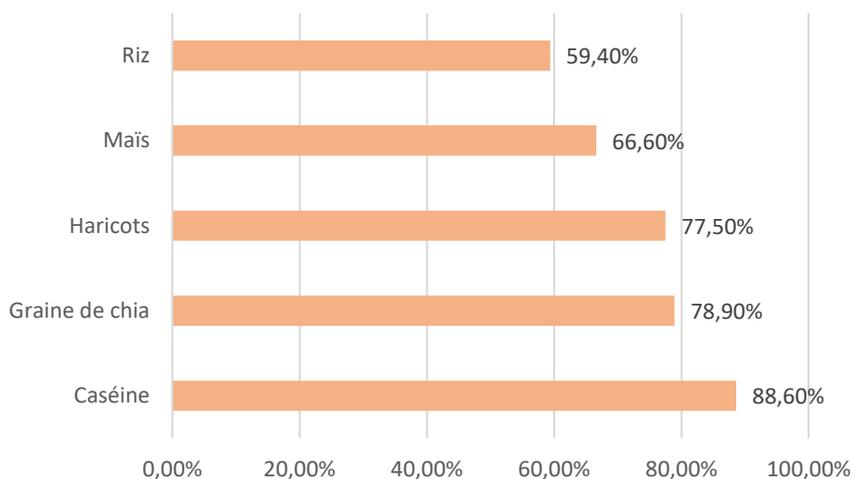


Figure 20 : Comparaison de la digestibilité des protéines de la graine de chia et d’autres végétaux par rapport à la caséine, d’après des mesures réalisées *in vitro* (d’après Grancieri *et al.*, 2019).

ii. Les acides gras

La graine de chia contient en moyenne 30,7% de lipides, avec principalement des acides gras poly-insaturés : 17,8% d'ALA et 5,84% de LA. Elle contient aussi quelques acides gras saturés : 3% d'acide myristique, 2,17% d'acide palmitique et 0,91% d'acide stéarique (USDA ARS, 2022).

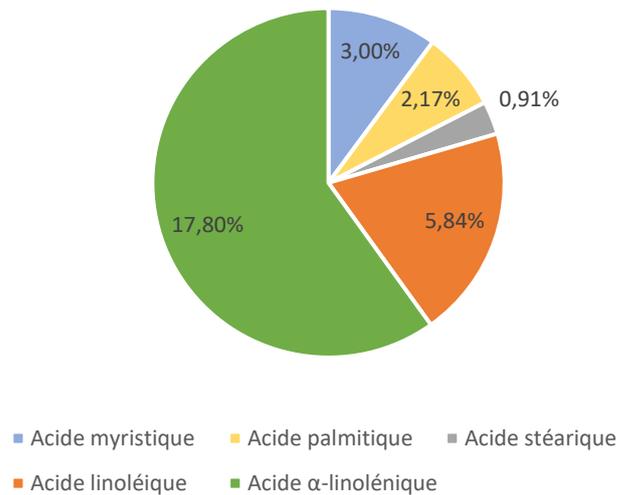


Figure 21 : Profil en acides gras de la graine de chia (d'après USDA ARS, 2022).

Avec 17,8% d'ALA, la graine de chia est plus riche en ALA que la graine de lin (16,70%), la graine de tournesol (0,16%) ou les cerneaux de noix (7,5%) (figure 22) (Ciqua, 2022).

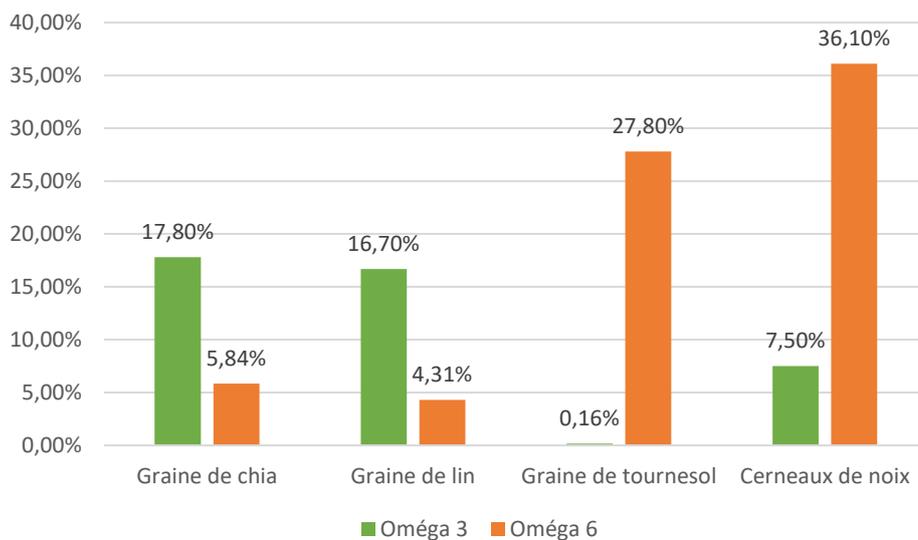


Figure 22 : Teneurs moyennes en acides gras oméga 3 et 6 pour 100 grammes de différentes sources d'acides gras poly-insaturés d'origine végétale (d'après Ciqua, 2022).

Ces différences s'accroissent dans l'huile. L'huile de graines de chia fait partie des plus riches en acides gras oméga 3, avec 59,76% d'ALA, contre 42,9% pour l'huile de graines de lin et 0,5% pour l'huile de tournesol (Marcinek et Krejpcio, 2017).

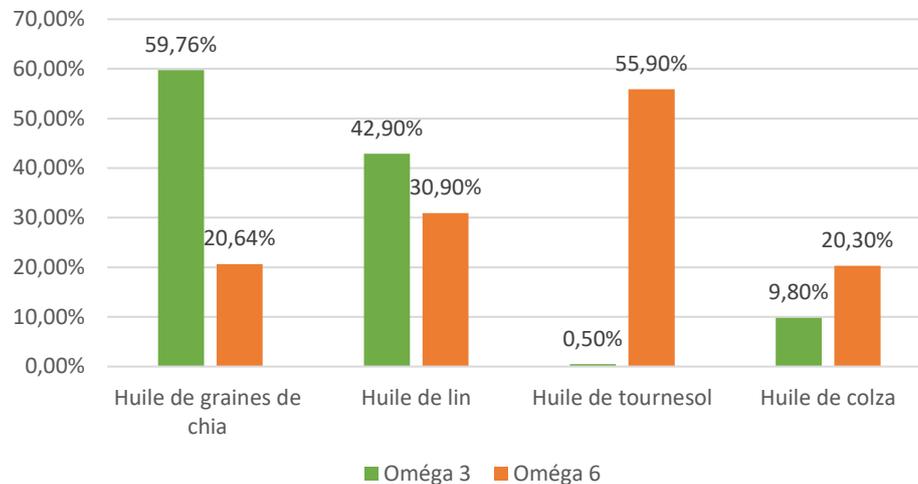


Figure 23 : Pourcentage d'acides gras poly-insaturés de différentes huiles végétales, par rapport aux lipides totaux (d'après Marcinek et Krejpcio, 2017).

iii. Les fibres

La graine de chia contient en moyenne 34,4% de fibres alimentaires (Ciquál, 2022). Elle est plus riche en fibres que la graine de lin (27,3%), l'orge (17,3%), le quinoa (17,3%) ou le riz blanc cuit (0,8%) (figure 24) (Ciquál, 2022). Une grande partie des fibres solubles se trouve dans les mucilages (Marcinek et Krejpcio, 2017).

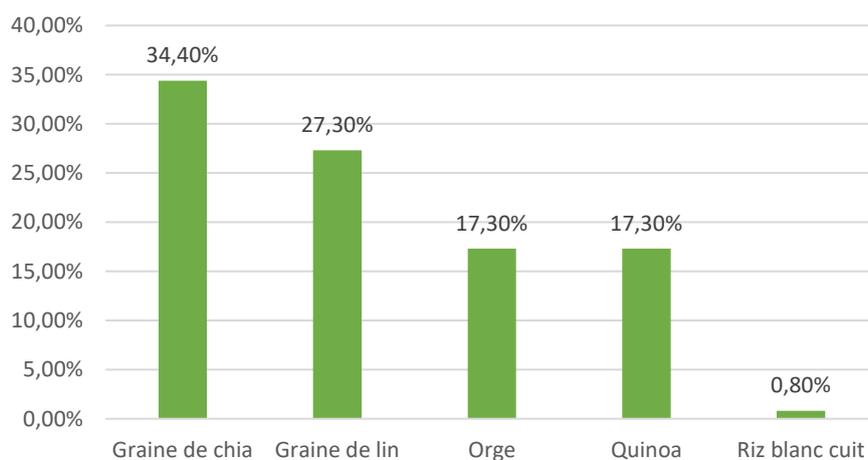


Figure 24 : Comparaison de la teneur en fibres totales de divers aliments (d'après Ciquál, 2022).

Concernant la nature des fibres, la graine de chia contient 85% de fibres insolubles et 15% de fibres solubles (Marcinek et Krejpcio, 2017), et la graine de lin a un ratio entre les fibres solubles et insolubles qui varie entre 20/80% et 40/60% (Vuksan *et al.*, 2017b).

iv. Les antioxydants

La graine de chia contient différents antioxydants (tableau 7), qui permettent de conserver les acides gras poly-insaturés qu'elle contient (Reyes-Caudillo *et al.*, 2008). Il s'agit principalement de polyphénols, de flavonoïdes et de vitamine E (Grancieri *et al.*, 2019).

Tableau 7 : Les antioxydants présents dans la graine de chia (d'après Grancieri *et al.*, 2019 ; Ciqual, 2022).

Molécules		Teneur dans la graine de chia	Sources
Polyphénols	Acide rosmarinique	0,927 mg/g	Grancieri <i>et al.</i> , 2019
	Acide protocatéchique	0,747 mg/g	
	Acide caféique	0,027 mg/g	
	Acide gallique	0,012 mg/g	
Flavonoïdes	Flavone	6,07 – 16,03 µg/100g	
	Flavanones	4,39 – 9,3 µg/100g	
Tanins		14,93 – 19,08 mg GAE*/1g	
Phytates		0,96 – 1,16 g/100g	
Pigments	Caroténoïdes	57,01 µg/100g	
Vitamines	Vitamine E	0,5 mg/100g	

*GAE : Gallic Acid Equivalent

v. Les vitamines

La graine de chia contient des vitamines de la famille des vitamines B. Cent grammes de graines de chia contiennent 0,62 mg de vitamine B1 (la thiamine), 0,17 mg de vitamine B2 (la riboflavine), 8,83 mg de vitamine B3 (la niacine) et 49 µg de vitamine B9 (l'acide folique) (tableau 8).

Tableau 8 : Vitamines B présentes dans la graine de chia (d'après *Ciquál*, 2022).

Vitamines	Quantités présentes dans la graine de chia (mg/kg)
Thiamine (B1)	6,2
Riboflavine (B2)	1,7
Niacine (B3)	88,3
Acide folique (B9)	0,49
Cobalamine (B12)	0

La graine de chia est aussi riche en vitamine E, un antioxydant mentionné dans la partie précédente.

vi. Les minéraux

La graine de chia est riche en minéraux et contient 631 mg de calcium pour 100 g, 860 mg de phosphore pour 100 g, 407 mg de potassium pour 100 g et 335 g de magnésium pour 100 g de graines (*Ciquál*, 2022). Cependant, son rapport phosphocalcique est inférieur à 1.

La graine de chia est donc un aliment qui présente une composition intéressante, car elle permet de couvrir les besoins en acides aminés essentiels à partir d'une source protéique végétale. De plus, elle est riche en antioxydants et en minéraux, avec un rapport phosphocalcique inférieur à 1. Enfin, elle fait partie des végétaux les plus riches en acides gras poly-insaturés et est riche en fibres, ce qui la rend intéressante pour son action potentielle sur le tube digestif et le microbiote.

c. Effets thérapeutiques de la graine de chia décrits à ce jour

i. Utilisation topique de la graine de chia comme cicatrisant

Certains composés de la graine de chia semblent avoir des propriétés cicatrisantes en application topique sur des plaies. En 2020, Pintapagung et Asawapattanukul ont évalué l'influence de la graine de chia sur l'inflammation de la peau, chez la souris. Pour cela, ils ont appliqué des topiques composés de propylène glycol et d'extraits lipidiques de graines de chia dans de l'hexane sur des plaies et ont observé que l'extrait de graines de chia favorisait la cicatrisation, en augmentant le nombre de fibroblastes, le dépôt de collagène et

l'angiogénèse. Les auteurs ont attribué ces effets à la richesse en ALA, LA et antioxydants de la graine de chia.

Ces auteurs ont aussi réalisé des essais de diffusion sur disques et n'ont pas mis en évidence d'activité antimicrobienne de l'extrait de graines de chia dans l'hexane, contre *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. En revanche, la même année, Güzel et collaborateurs ont montré avec la méthode de microdilution en bouillon que l'extrait de graines de chia dans l'éthanol présente des propriétés antimicrobiennes contre des bactéries gram négatives et gram positives, notamment sur *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. L'extrait de graines de chia dans l'éthanol a aussi eu une activité anti-mycobactérienne sur *Mycobacterium tuberculosis*. L'action antimicrobienne de la graine de chia serait liée à sa richesse en antioxydants comme les polyphénols. Selon la concentration et le temps de contact entre les polyphénols et les bactéries, les polyphénols oxydent les phospholipides membranaires, les protéines membranaires et cytoplasmiques des bactéries, ce qui entraîne des perturbations de la perméabilité membranaire et un dysfonctionnement enzymatique (Kobus-Cisowska *et al.*, 2019).

ii. Les effets de la graine de chia démontré *in vitro*

1. Effet anti-tumoral de la graine de chia

En 2019, Mutar et Alsadooni ont extrait différents composés de la graine de chia avec des solvants de polarités décroissantes et ont déterminé que l'extrait réalisé avec du méthanol présentait le plus grand potentiel antioxydant. Ils ont ensuite exposé des cellules de cancer du sein humain (MCF-7) à ces composés à différentes concentrations pendant 24 heures et ont observé un effet cytotoxique dose dépendant. En 2020, Ortega et Campos ont mis en culture des cellules de cancer du sein (MCF-7) avec différentes concentrations d'huile de graines de chia et ont mis en évidence un potentiel anti-tumoral *in vitro* à une concentration inférieure à 25 µg/mL. Ainsi, une activité anti-tumorale *in vitro* sur des cellules cancéreuses humaines a été mis en évidence avec des extraits polaires et lipidiques de graines de chia.

Cependant dans l'étude menée par Ortega et Campos (2020), pour des concentrations supérieures à 25 µg/mL, l'huile de graines de chia a à l'inverse favorisé la prolifération des cellules cancéreuses. Cela peut éventuellement s'expliquer par le fait que la graine de chia soit

riche en ALA et en LA ; si l'ALA a des propriétés anti-tumorales, le LA favorise la prolifération des cellules cancéreuses (Ortega et Campos., 2020).

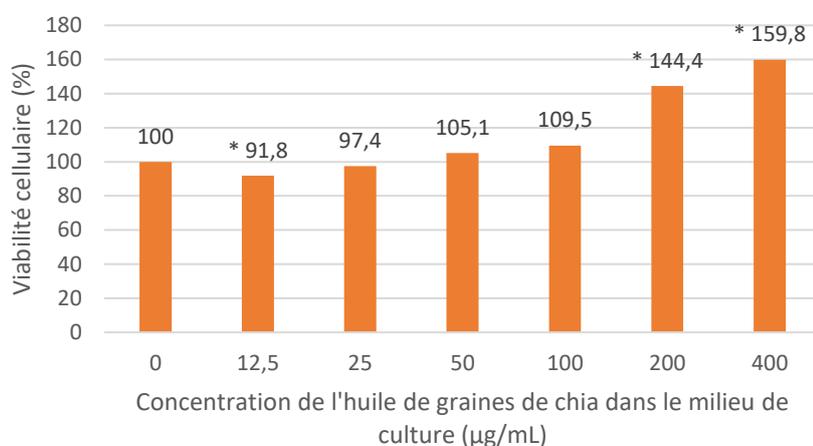


Figure 25 : Mesures de la viabilité des cellules tumorales issues de cancer du sein humain (MCF-7), exposées à différentes concentrations d'huile de graines de chia, *in vitro* (d'après Ortega et Campos 2020).

* valeur significativement différente du groupe témoin

En 2020, Güzel et collaborateurs ont extrait des composés de graines de chia dans de l'éthanol et ont évalué leurs effets sur des cellules de cancer du poumon humain (A549). Ils ont montré qu'à partir de 100 µg/mL, l'extrait de graines de chia avait une action antiproliférative sur les cellules cancéreuses (figure 26).

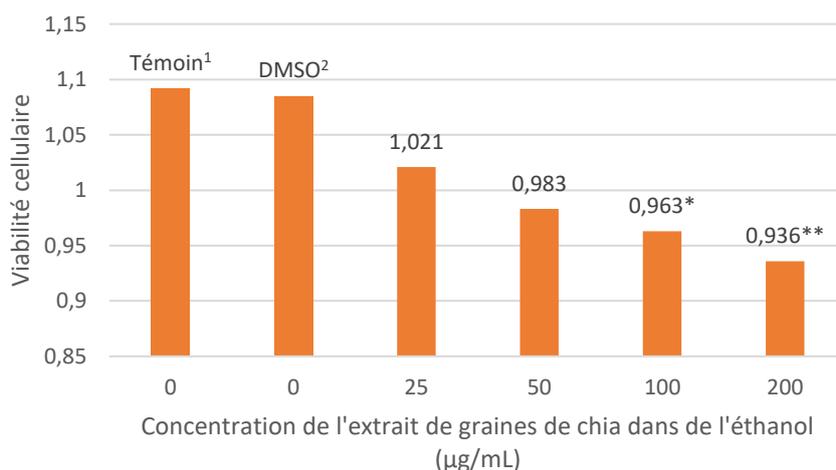


Figure 26 : Evaluation de l'effet antiprolifératif de l'extrait éthanolique de graines de chia, sur des cellules de cancer du poumon chez l'Homme (A549) (d'après Güzel *et al.*, 2020).

Avec : ¹ Lot témoin, cellules non traitées ; ² Lot traité au diméthylsulfoxyde ; * valeur significativement différente du groupe témoin seul ; ** valeur significativement différente du groupe témoin et du groupe DMS.

Les différences de résultats obtenus par les deux études précédemment citées s'expliquent par le fait qu'elles ne testent pas les mêmes composés de la graine de chia. En effet l'huile de graines de chia est principalement composée de composés lipophiles alors que l'extrait éthanolique de graines de chia concentre les composés hydrophiles. Les deux types de composés semblent influencer la prolifération des cellules tumorales, mais à des concentrations différentes. Cela est probablement dû au fait qu'ils interagissent différemment avec les phospholipides membranaires.

En 2021, Quintal-Bojórquez et collaborateurs ont isolé un peptide issu de la graine de chia qui aurait des propriétés anti-cancéreuses. Après hydrolyse enzymatique de farine de graines de chia, des peptides de différents poids moléculaires ont été mis au contact de cultures de cellules cancéreuses d'origine humaine (cancers du sein MCF-7, du foie HepG2, de la prostate PC-3 et cancer colorectal Caco2). Les peptides de taille inférieure à 1 kD à la concentration de 1 mg/mL ont diminué la viabilité cellulaire pour les quatre types de cancer et n'ont pas montré de cytotoxicité sur les fibroblastes humains. Un peptide en particulier semble présenter des propriétés anti-cancéreuses : il s'agit du peptide KLKKNL ; une hélice alpha composée de six acides aminés, amphiphile et chargée positivement. Sa charge favoriserait la mise en place de liaisons électrostatiques avec la membrane plasmique des cellules cancéreuses et son caractère hydrophobe lui permettrait de former des pores dans le plasmalemme, ce qui conduirait à la nécrose des cellules cancéreuses (Quintal-Bojórquez *et al.*, 2021).

2. Effets de la graine de chia sur l'efficacité de la chimiothérapie

En 2017, Rosas-Ramírez et collaborateurs ont utilisé des oligosaccharides hydrosolubles issus des mucilages de graines de chia sur des cellules du cancer du sein d'origine humaine (MCF-7) résistantes à la vinblastine : ils ont d'abord montré que les oligosaccharides hydrosolubles issus des mucilages de graines de chia étaient non cytotoxiques, puis ont mis en évidence qu'ils permettaient d'augmenter l'activité de la vinblastine sur les cellules de cancer du sein (MCF-7) résistantes à la chimiothérapie.

iii. Effets démontrés *in vivo*

1. Effets de la graine de chia sur la toxicité de la chimiothérapie

Ahmed et collaborateurs (2021) ont traité des rats sains avec une administration unique de doxorubicine à 25 mg/kg par voie intrapéritonéale. Ils ont ensuite supplémenté certains

groupes avec 2,5 mL/kg/j ou 5 mL/kg/j d'huile de graines de chia par voie orale pendant une semaine. Le dosage du malondialdéhyde (MDA) et l'analyse histopathologique des tissus cardiaques des rats ont montré un effet antioxydant et cardioprotecteur de l'huile de graines de chia, chez les animaux supplémentés, par rapport au lot recevant de la doxorubicine seule.

2. Gestion de l'hypercalcémie ionisée idiopathique chez le chat

En 2020, Fantinati et Priymenko ont utilisé des graines de chia pour supplémenter trois chats européens femelles stérilisés atteints d'hypercalcémie idiopathique (calcium ionisé sérique > 1,40 mmol/L), dont il n'existe aucune pathogénie ni traitement connu. Les chattes ont reçu 2 grammes de graines de chia trempées pendant 20 minutes dans 20 millilitres d'eau par jour pendant 10 semaines. Chacune était nourrie avec son aliment humide habituel, de bonne qualité.

Après 4 semaines de supplémentation, la calcémie sérique est revenue dans les valeurs usuelles de l'espèce féline chez les trois chattes. Après 10 semaines de supplémentation avec des graines de chia, un deuxième contrôle a été réalisé et la calcémie était toujours dans les valeurs usuelles.

La diminution de la calcémie observée peut s'expliquer par la richesse en fibres de la graine de chia ; en effet, elle contribue à accélérer le transit et entraîne donc une baisse de digestibilité de la ration et une diminution de l'absorption du calcium. De plus, le calcium est partiellement chélaté par les phénols, tanins et phytates dans le tube digestif, ce qui diminue sa biodisponibilité. Ces deux mécanismes sont à l'origine d'une augmentation de l'excrétion fécale du calcium (Fantinati et Priymenko, 2020).

3. Application à la prise en charge de l'obésité et du syndrome métabolique

La richesse en fibres et en acides gras oméga 3 et son absence d'amidon font de la graine de chia un aliment théoriquement intéressant dans le cadre de la gestion et de la prévention de l'obésité et du surpoids. En effet, l'obésité est étroitement liée au syndrome métabolique, un tableau pathologique présent dans les pays développés et les pays émergents. Ce syndrome est caractérisé par une dyslipidémie, une insulino-résistance, un état inflammatoire chronique avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires circulantes, une augmentation du stress oxydatif et un développement du tissu adipeux viscéral. Ces changements métaboliques peuvent aboutir à une stéatohépatite, une hypertension artérielle et des maladies

cardiovasculaires (Creus *et al.*, 2020). La graine de chia semble avoir des effets prometteurs sur les conséquences de ce syndrome, d'après plusieurs études réalisées chez le rat (tableau 9).

Tableau 9 : Protocoles de supplémentation en graines de chia de rats dyslipidémiques et insulino-résistants (d'après Chicco *et al.*, 2008 ; da Silva *et al.*, 2016 ; Creus *et al.*, 2017 ; Fernández-Martínez *et al.*, 2019 ; Da Silva *et al.*, 2019 ; Creus *et al.*, 2020).

Etudes	Type d'étude	Forme de la graine de chia	Quantité de graines de chia	Durée de supplémentation
Chicco <i>et al.</i> , 2008	Randomisée contrôlée	Graines entières	362 g/kg/j Aliment à disposition	3 semaines
Da Silva <i>et al.</i> , 2016	Randomisée contrôlée	Graines entières ou farine, traitée thermiquement ou non	522 g/kg/j Aliment à disposition	28 jours
Creus <i>et al.</i> , 2017	Randomisée contrôlée	Graines entières	362 g/kg/j Aliment à disposition	3 mois
Fernández-Martínez <i>et al.</i> , 2019	-	Farine de graines de chia	Aliment pour rat complémenté à 15% en farine de graines de chia Aliment à disposition	4 semaines
Da Silva <i>et al.</i> , 2019	Randomisée contrôlée	Farine de graines de chia	- Aliment à disposition	35 jours
Creus <i>et al.</i> , 2020	Randomisée contrôlée	Graines entières	362 g/kg/j Aliment à disposition	3 mois

Ces études ont montré que l'ajout de graines de chia permettait de rétablir un profil lipidique physiologique chez des rats dyslipidémiques et insulino-résistants (Chicco *et al.*, 2008 ; da Silva *et al.*, 2016 ; Creus *et al.*, 2017 ; Fernández-Martínez *et al.*, 2019 ; Creus *et al.*, 2020). En effet, suite à la supplémentation en graines de chia, les rats ont présenté une diminution de la concentration plasmatique en lipoprotéines de faible densité (LDL), en lipoprotéines de très faible densité (VLDL), en cholestérol total et un taux plus élevé des lipoprotéines de haute densité (HDL), par rapport aux groupes non traités (Fernández-Martínez *et al.*, 2019 ; da Silva *et al.*, 2016). De plus, la graine de chia a permis de limiter la mise en place d'une adiposité viscérale par une redistribution des lipides, chez ces rats (Chicco *et al.*, 2008 ; Poudyal *et al.*,

2012; Creus *et al.*, 2017). Ensuite, la graine de chia a permis une normalisation de l'insulino-résistance associée au syndrome métabolique, en améliorant la sensibilité à l'insuline, notamment des muscles squelettiques dont le myocarde (Chicco *et al.*, 2008 ; Creus *et al.*, 2020 ; Fernández-Martínez *et al.*, 2019). Concernant l'inflammation systémique associée au syndrome métabolique, une normalisation des concentrations des cytokines pro-inflammatoires IL-6 (Creus *et al.*, 2020), TNF α (da Silva *et al.*, 2019 ; Creus *et al.*, 2020) et IL-10 (da Silva *et al.*, 2019) circulantes a été observée, toujours chez le rat.

En revanche, en médecine humaine, ces effets bénéfiques liés à la consommation de graines de chia n'ont pas été observés. Plusieurs études réalisées chez des individus non diabétiques obèses ou en surpoids, ont étudié leur profil lipidique, glucidique et inflammatoire. Les protocoles de supplémentation sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Protocoles de supplémentation en graines de chia d’adultes et d’enfants obèses ou en surpoids (d’après Nieman *et al.*, 2009 ; Tavares Toscano *et al.*, 2014 ; da Silva *et al.*, 2020).

Etudes	Type d’étude	Population	Forme et quantité de graines de chia	Placebo	Durée de supplémentation
Nieman <i>et al.</i> , 2009	Randomisée contrôlée en simple aveugle	90 adultes obèses ou en surpoids	Graines entières (50 g/j), mixées dans 0,25 L d’une boisson, consommées après 10 minutes de repos	Mélange de soja, huile de tournesol, fibres de carotte et amidon de tapioca	12 semaines
Tavares Toscano <i>et al.</i> , 2014	Randomisée contrôlée en double aveugle	26 adultes obèses ou en surpoids	Farine (35 g/j), ajoutée dans un yaourt, du jus de fruit ou de l’eau	Farine de blé (35 g/j)	12 semaines
da Silva <i>et al.</i> , 2020	Randomisée contrôlée en double aveugle	30 enfants prépubères obèses	Graines entières (25 g), ajoutées au repas, sans autre précision	Fécule de maïs (25g)	75 jours

D’après Nieman et collaborateurs (2009), la graine de chia n’a pas eu d’influence sur les concentrations en CRP, IL-6 et TNF- α sériques, les marqueurs de stress oxydatif et les concentrations en lipoprotéines à l’issue des douze semaines de supplémentation. Dans l’étude de Tavares Toscano et collaborateurs (2014), une diminution de la cholestérolémie totale et des VLDL, et une augmentation des HDL ont été observées, mais uniquement chez les individus présentant initialement des valeurs anormales. Aucune modification de la triglycéridémie, de la glycémie et du taux des LDL n’a été objectivée. Da Silva et collaborateurs (2020) n’ont mis en évidence aucune différence entre les deux groupes quant au profil

lipidique et à la concentration sanguine en vitamine E, à la fin de la supplémentation. En revanche, ils ont montré une diminution significative de TNF α et du fibrinogène après la consommation de graines de chia chez des enfants obèses, par rapport au groupe témoin. Ils ont aussi mis en évidence une action anti-inflammatoire de la graine de chia par le biais d'une diminution du facteur nucléaire NF-kB, ce qui confirme leurs résultats obtenus chez le rat en 2019.

En 2015, Nieman et collaborateurs ont réalisé un cross-over randomisé sur 24 joggers, 16 hommes et 8 femmes âgés de 24 à 55 ans. Le protocole est présenté sur la figure 27.

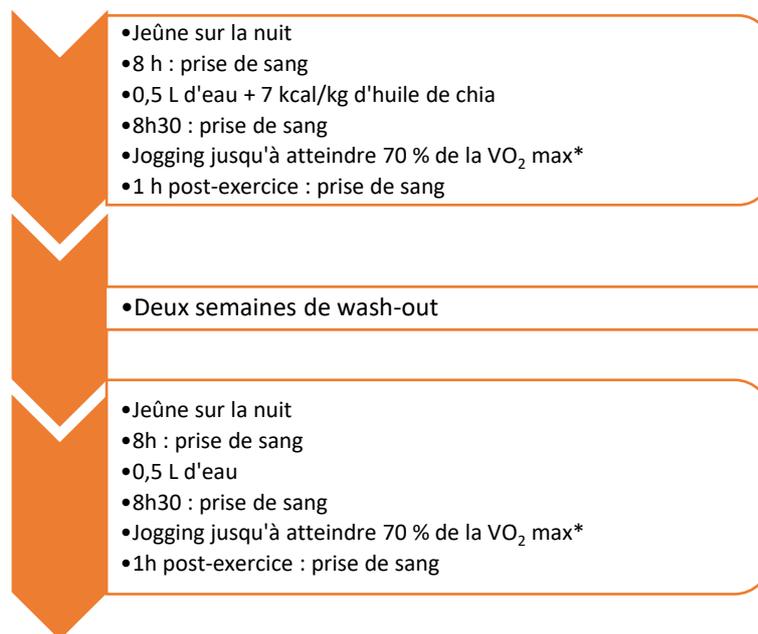


Figure 27 : Protocole de supplémentation en huile de chia afin d'étudier l'influence de la graine de chia sur les performances sportives, chez l'Homme (d'après Nieman *et al.*, 2015).

* VO_2 max : consommation maximale d'oxygène

Les auteurs n'ont pas observé de différence liée à la consommation d'huile de graines de chia sur la durée de la course, la consommation d'oxygène, la ventilation, la glycémie et la lactatémie. La graine de chia n'a pas non plus atténué l'inflammation post-exercice : aucune différence n'a été mise en évidence quant aux leucocytes totaux, à la cortisolémie et aux concentrations des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8, IL-10 et TNF α .

Plusieurs autres études ont été conduites sur des individus atteints de diabète de type 2. Leur protocole et leurs résultats sont synthétisés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Protocoles de supplémentation en graines de chia d’adultes obèses ou en surpoids atteints de diabète de type 2 (d’après Vuksan *et al.*, 2007 ; Brissette *et al.*, 2013 ; Vuksan *et al.*, 2017a ; Alwosais *et al.*, 2021).

Etudes	Participants	Graine de chia	de Placebo	Durée	Résultats
Vuksan <i>et al.</i> , 2007	20 adultes atteints de diabète de type 2	37 ± 4 g/j, broyées, incorporées dans un pain	Son de blé, incorporé dans un pain	12 semaines	↘ de la PAS* ↘ de la CRP ↘ du facteur de Willebrandt ↗ ALA et EPA sériques
Brissette <i>et al.</i> , 2013	58 adultes obèses ou en surpoids atteints de diabète de type 2	30 g/1000 kcal/j, broyées	Son d’avoine	24 semaines	↗ perte de poids ↗ diminution du tour de taille
Vuksan <i>et al.</i> , 2017a	58 adultes obèses atteints de diabète de type 2	30 g/1000 kcal/j, broyées	Son d’avoine	6 mois	↗ perte de poids ↗ diminution du tour de taille ↗ adiponectine ↘ adiposité viscérale
Alwosais <i>et al.</i> , 2021	42 adultes atteints de diabète de type 2	40 g/j, broyées	Absent	12 semaines	↘ de la PAS*

*PAS : pression artérielle systolique

Les participants des quatre études ont suivi des régimes alimentaires hypocaloriques, sans données communiquées sur les apports énergétiques quotidiens. Dans les études conduites par Brissette et collaborateurs (2013) et Vuksan et collaborateurs (2017a), la perte de poids a été significativement plus importante chez les individus ayant consommé des graines de chia broyées. En revanche, ces études n’ont pas mis en évidence de différence en ce qui concerne les concentrations en hémoglobine glyquée, la glycémie et l’insulinémie à jeun et sur le profil lipidique des patients à la suite de la consommation de graines de chia. Concernant les biomarqueurs de l’inflammation, Vuksan et collaborateurs (2007, 2017a) ont mis en évidence

une diminution de la CRP sérique chez des individus atteints de diabète de type 2, mais ce résultat n'a pas été confirmé par Brissette et collaborateurs (2013).

Chez des individus atteints de stéatose hépatique non alcoolique, Medina-Urrutia et collaborateurs (2020) ont étudié l'influence de la graine de chia sur cette affection. Vingt-cinq patients âgés de 30 à 69 ans ont reçu 25 grammes de graines de chia broyées et ont suivi un régime isocalorique pendant 8 semaines. Les mesures ont été réalisées avant et après la période de supplémentation. Après la période de supplémentation, la stéatose hépatique non alcoolique s'est résolue chez 52% des participants. Les auteurs ont aussi observé une augmentation de la concentration en ALA plasmatique, une diminution du tissu adipeux viscéral, une diminution du tour de taille, une perte de poids et une diminution de la concentration en acides gras circulants et en lipoprotéines non HDL.

Cependant, chez des individus sains, Vuksan et collaborateurs (2017b) ont montré une diminution de la glycémie dans les deux heures suivant un repas après la consommation de 25 grammes de graines de chia chez 15 hommes et femmes en bonne santé (tableau 12).

Dans le cadre de la prévention du surpoids et de l'obésité, un effet satiétogène lié à la consommation de graines de chia a été mis en évidence chez des individus sains dans deux études réalisées chez l'Homme sain (Ayaz *et al.*, 2017 ; Vuksan *et al.*, 2017b). Leurs protocoles de supplémentation sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Protocoles d'études de médecine humaine s'intéressant à l'effet satiétogène de la graine de chia (d'après Ayaz *et al.*, 2017 ; Vuksan *et al.*, 2017b).

Etudes	Type d'étude	Population	Forme et quantité de graines de chia	Placebo	Durée de supplémentation
Ayaz <i>et al.</i> , 2017	Cross-over randomisé	24 femmes en bonne santé	Graines entières (0, 7 ou 14 g) dans un yaourt	Non	Une seule prise
Vuksan <i>et al.</i> , 2017b	Cross-over randomisé	15 adultes en bonne santé	Graines entières (25 g)	Non	Une seule prise

Ainsi, contrairement aux résultats encourageants obtenus chez le rat, la graine de chia ne semble pas avoir de réelle efficacité sur la glycémie et le profil lipidique chez l'Homme, chez les individus obèses ou en surpoids atteints de diabète de type 2. Chez les individus non diabétiques, une seule étude met en évidence une diminution de la glycémie post-prandiale associée à la consommation de graines de chia entières. Concernant les marqueurs de l'inflammation, plusieurs études chez le rat et une étude chez l'Homme montrent une diminution des concentrations en cytokines pro-inflammatoires circulantes, comme TNF- α . Cependant, ce résultat n'a pas été retrouvé par tous les auteurs. Enfin, la graine de chia a probablement un effet satiétogène, qui est une propriété intéressante dans la prévention et la gestion du surpoids et de l'obésité.

4. Effets sur le tube digestif

La consommation de graines de chia semble avoir des effets sur la morphologie intestinale. En 2016, Da Silva et collaborateurs ont montré que la supplémentation en graines de chia entraîne une augmentation de la profondeur des cryptes et un épaississement de la musculature, chez le rat. Ils attribuent ces modifications morphologiques de l'intestin à la stimulation de la motricité intestinale par les fibres alimentaires. Montes Chañis et collaborateurs sont parvenus aux mêmes conclusions en 2018, chez le rat.

Une étude a montré que la graine de chia influence la cobalaminémie ; en 2019, Demir et Bilgic ont supplémenté des rats avec des graines de chia à hauteur de 36.2% de la ration pendant 21 jours et ont observé une augmentation significative de la cobalaminémie après supplémentation, bien que la graine de chia n'en contienne pas (Ciqual, 2022). En revanche la graine de chia n'a pas influencé la folatémie, alors que la graine de chia en contient (Ciqual, 2022).

5. Action antioxydante

Du fait de sa composition, la graine de chia est un aliment qui peut apporter des antioxydants. Même si certains effets ont été montrés *in vitro*, il reste à voir si les antioxydants sont absorbés après consommation par voie orale, *in vivo*.

En 2019, Da Silva et collaborateurs ont complétement l'alimentation de rats sains avec de la farine de graines de chia d'après le protocole présenté dans le tableau 8, et ont mis en évidence une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase plasmatique et de la

catalase plasmatique, chez le rat par rapport au groupe témoin. Cependant, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes quant au MDA hépatique et au monoxyde d'azote hépatique et plasmatique.

En 2020, Creus et collaborateurs ont complété l'alimentation de rats dislipidémiques et insulino-résistants avec des graines de chia entières d'après le protocole présenté dans le tableau 8 : ils ont mis en évidence une augmentation de l'activité de la glutathion peroxydase, de la superoxyde dismutase et de la catalase au sein du ventricule gauche, chez les rats supplémentés par rapport au groupe témoin. Ces résultats suggèrent que la consommation de graines de chia permet de diminuer le stress oxydatif cardiaque dans le cadre du syndrome métabolique.

Les résultats des études précédentes suggèrent que les antioxydants de la graine de chia sont au moins partiellement absorbés, lorsque les graines sont consommées entières ou sous forme de farine, chez le rat.

6. Influence sur la fonction cognitive

En 2018, Rui et collaborateurs ont montré, chez le rat sénescence, que la graine de chia ne permettait pas d'améliorer la fonction cognitive et entraînait même une augmentation d'activité des enzymes impliquées dans la neuro-inflammation. La même année, Bilgic et collaborateurs ont donné des graines de chia en traitement ou en prévention à des rats chez qui la maladie d'Alzheimer avait été induite expérimentalement : l'ajout de graines de chia n'a pas permis de diminuer la neuro-inflammation, et les rats Alzheimer ayant reçu des graines de chia en prévention ont présenté des fonctions cognitives moins bonnes que les rats atteints qui n'en ont pas reçu. A l'inverse, Schreyer et collaborateurs (2020) ont conclu à une amélioration de la fonction cognitive après supplémentation avec des graines de chia de rats atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces protocoles de supplémentation en graines de chia sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Protocoles de supplémentation en graines de chia chez des rats atteints de la maladie d'Alzheimer afin d'étudier son impact sur la fonction cognitive (d'après Rui *et al.*, 2018 ; Bilgic *et al.*, 2018 ; Schreyer *et al.*, 2020).

Etudes	Type d'étude	Forme de graine de chia	Quantité de graine de chia	Durée de la supplémentation
Rui <i>et al.</i> , 2018	Randomisée contrôlée	Farine de graines de chia	10 g/100 g d'aliment	18 semaines
Bilgic <i>et al.</i> , 2018	Randomisée contrôlée	Farine de graines de chia	Non renseignée	21 jours
Schreyer <i>et al.</i> , 2020	Randomisée contrôlée	Farine de graines de chia	286 g/kg	8 semaines

En 2019, Kobus-Cisowska et collaborateurs ont montré qu'*in vitro*, des extraits éthanoliques de graines de chia avaient un effet inhibiteur sur l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase, deux enzymes impliquées dans la maladie d'Alzheimer. En effet, l'inhibition de ces deux enzymes entraîne l'accumulation d'acétylcholine dans le système nerveux central, ce qui améliore la fonction cognitive et retarde les lésions neurodégénératives. Ils ont montré que l'inhibition de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase était due aux composés phénolés de la graine de chia et était concentration dépendante.

Ainsi, d'après les données actuellement disponibles dans la littérature, la graine de chia a des effets prometteurs in vitro et in vivo dans divers champs d'application. In vitro, un effet anti-tumoral et une modulation de l'efficacité de la chimiothérapie ont été mis en évidence, sans que les mécanismes sous-jacents ne soient élucidés. In vivo, elle est principalement étudiée dans le cadre du syndrome métabolique chez le rat avec des résultats prometteurs, qui sont en revanche plus partagés chez l'Homme. En médecine humaine, seul un effet satiétogène lié à la consommation de graines de chia entières a été mis en évidence. Elle a aussi été étudiée pour d'autres applications au cours de ces dernières années, mais le nombre d'études réalisées étant limité à l'heure actuelle, il n'est pas encore possible de tirer des conclusions fiables de ces résultats.

Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude faisant mention de l'intérêt de la supplémentation en graines de chia chez le chien cancéreux sous chimiothérapie. Etant donné son intérêt potentiel pour cette application, en raison de sa richesse en fibres, en acides gras oméga 3 et en antioxydants, une proposition de protocole expérimental visant à étudier l'intérêt de la graine de chia chez le chien cancéreux sous chimiothérapie est présenté en annexe 1.

Conclusion et perspectives

D'après les données disponibles dans la littérature, la graine de chia présente des propriétés qui pourraient être utiles pour le maintien du poids et l'amélioration du confort digestif des chiens atteints de cancer et traités par chimiothérapie. La richesse des graines de chia en ALA en fait une source intéressante d'acides gras oméga 3, qui ont des propriétés anti-inflammatoires démontrées *in vitro* et *in vivo*. Ces effets peuvent permettre de diminuer le catabolisme musculaire et adipeux, responsable de la perte de poids chez les animaux cancéreux. La conversion de l'ALA en EPA et DHA existe mais est faible chez l'Homme et le rat, mais inconnue chez le chien. Un autre atout de la graine de chia est sa richesse en fibres, qui peut permettre d'améliorer le confort digestif des patients, en améliorant la consistance des selles en favorisant la flore microbienne utile saccharolytique dans ce contexte de dysbiose. De plus, les fermentations bactériennes des fibres solubles produisent des acides gras volatils, qui ont une action anti-inflammatoire locale et qui sont nécessaires aux colonocytes. Ils diminuent ainsi l'incidence des translocations bactériennes, et contribuent donc à lutter contre l'inflammation systémique. Enfin, le cancer et son traitement semblent favoriser la mise en place d'un stress oxydatif cellulaire. L'apport en antioxydants de la graine de chia peut être intéressant, en particulier pour la protection contre la toxicité des traitements antinéoplasiques, comme démontré chez le rat. En revanche, leur biodisponibilité est inconnue chez le chien.

Parmi les utilisations documentées de la graine de chia, aucune ne fait part de son utilisation dans le maintien du poids et l'amélioration des troubles digestifs chez le chien dans un contexte de traitement antinéoplasique. Deux études sur l'intérêt des pré- et probiotiques sur les troubles digestifs liés à la chimiothérapie chez le chien ont été conduites, en supplémentant la ration de chiens traités par chimiothérapie. Leurs résultats sont prometteurs, mais la petite taille des échantillons ne permet pas d'en tirer une réelle conclusion. La réalisation d'une étude clinique utilisant la graine de chia, dont une ébauche est présentée dans ce travail (annexe 1), serait probablement très enrichissante et viendrait compléter les données actuelles sur les emplois possibles de la graine de chia chez d'autres espèces.

Références bibliographiques

AHMED AK, MUMBREKAR KD, SATYAM SM, SHETTY P, D'SOUZA MR, SINGH VK (2021)
Chia Seed Oil Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Female Wistar Rats: An Electrocardiographic, Biochemical and Histopathological Approach.

Vol. 21, n° 7, pp. 533-542. DOI 10.1007/s12012-021-09644-3

ALESSANDRI G, MILANI C, MANCABELLI L, MANGIFESTA M, LUGLI GA, VIAPPIANI A, DURANTI S, TURRONI F, OSSIPRANDI MC, VAN SINDEREN D, VENTURA M (2019)

Metagenomic dissection of the canine gut microbiota: insights into taxonomic, metabolic and nutritional features.

Vol. 21, n° 4, pp. 1331-1343. DOI 10.1111/1462-2920.14540

ALVES JC, SANTOS A, JORGE P, PITÃES A (2021)

The use of soluble fibre for the management of chronic idiopathic large-bowel diarrhoea in police working dogs.

Vol. 17, n° 1, pp. 100. DOI 10.1186/s12917-021-02809-w

ALWOSAIS EZM, AL-OZAIRI E, ZAFAR TA, ALKANDARI S (2021)

Chia seed (*Salvia hispanica* L.) supplementation to the diet of adults with type 2 diabetes improved systolic blood pressure: A randomized controlled trial.

Vol. 27, n° 2, pp. 181-189. DOI 10.1177/0260106020981819

AYAZ A, AKYOL A, INAN-EROGLU E, CETIN AK, SAMUR G, AKBIYIK F (2017)

Chia seed (*Salvia Hispanica* L.) added yogurt reduces short-term food intake and increases satiety: randomised controlled trial.

Vol. 11, n° 5, pp. 412-418. DOI 10.4162/nrp.2017.11.5.412

BAUER JJE (2008)

Essential fatty acid metabolism in dogs and cats.

Vol. 37, pp. 20-27. DOI 10.1590/S1516-35982008001300004

BIAGI G, CIPOLLINI I, GRANDI M, ZAGHINI G (2010)

Influence of some potential prebiotics and fibre-rich foodstuffs on composition and activity of canine intestinal microbiota.

Vol. 159, n° 1-2, pp. 50-58.

DOI 10.1016/j.anifeeds.2010.04.012

BIESALSKI HK, DRAGSTED LO, ELMADFA I, GROSSKLAUS R, MÜLLER M, SCHRENK D, WALTER P, WEBER P (2009)

Bioactive compounds: Definition and assessment of activity.

Vol. 25, n° 11-12, pp. 1202-1205. DOI 10.1016/j.nut.2009.04.023

BILGIC Y, DEMIR EA, BILGIC N, DOGAN H, TUTUK O, TUMER C (2018)
Detrimental effects of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on learning and memory in aluminum chloride-induced experimental Alzheimer's disease.

Vol. 78, n° 4, pp. 322-331. DOI 10.21307/ane-2018-031

BINDELS LB, THISSEN JP (2016)

Nutrition in cancer patients with cachexia: A role for the gut microbiota?

Vol. 6, pp. 74-82. DOI 10.1016/j.yclnex.2015.11.001

BOTTARI NB, MUNHOZ TD, TORBITZ VD, TONIN AA, ANAI LA, SEMOLIN LMS, JARK PC, BOLLICK YS, MORESCO RN, FRANÇA RT, LOPES STA, STEFANI LM, TINUCCI-COSTA M, SILVA AS (2015)
Oxidative stress in dogs with multicentric lymphoma: Effect of chemotherapy on oxidative and antioxidant biomarkers.

. Vol. 20, n° 6, pp. 267-274. DOI 10.1179/1351000215Y.0000000037

BROWNLEE IA (2011)

The physiological roles of dietary fibre.

Vol. 25, n° 2, pp. 238-250. DOI 10.1016/j.foodhyd.2009.11.013

BRISSETTE CE, JENKINS AL, CHOLEVA L, VUKSAN V (2013)

The Effect of *Salvia Hispanica* L. Seeds on Weight Loss in Overweight and Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus.

Vol. 37, pp. S61. DOI 10.1016/j.jcjd.2013.08.183

CHAVALLE T, CHAMEL G, DENOEU P, LAJOINIE M, SAYAG D, BERNY P, PONCE F (2022)

Are severe adverse events commonly observed in dogs during cancer chemotherapy? A retrospective study on 155 dogs.

Vol. 20, n° 2, pp. 393-403. DOI 10.1111/vco.12782

CHICCO AG, D'ALESSANDRO ME, HEIN GJ, OLIVA ME, LOMBARDO YB (2008)

Dietary chia seed (*Salvia hispanica* L.) rich in α -linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriacylglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats.

Vol. 101, n° 1, pp. 41-50. DOI 10.1017/S000711450899053X

Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments, 2022

[Consulté le 7 juillet 2022]. Disponible à l'adresse : <https://ciqual.anses.fr/>

CREUS A, BENMELEJ A, VILLAFANE N, LOMBARDO YB (2017)

Dietary Salba (*Salvia hispanica* L) improves the altered metabolic fate of glucose and reduces increased collagen deposition in the heart of insulin-resistant rats.

Vol. 121, pp. 30-39.

DOI 10.1016/j.plefa.2017.06.002

CREUS A, CHICCO A, ÁLVAREZ SM, GIMÉNEZ MS, DE LOMBARDO YB (2020)
Dietary *Salvia hispanica* L. reduces cardiac oxidative stress of dyslipidemic insulin-resistant rats.

Vol. 45, n° 7, pp. 761-768. DOI 10.1139/apnm-2019-0769

CUVELIER C, CABARAU JF, DUFRASNE I, HORNICK JL, ISTASSE L, (2004)
Acides gras : nomenclature et sources alimentaires.

Vol. 148, n° 3 , pp. 133-140.

DA SILVA BP, DIAS DM, DE CASTRO MOREIRA ME, TOLEDO RCL, DA MATTA SLP, LUCIA CMD,
MARTINO HSD, PINHEIRO-SANT'ANA HM (2016)

Chia Seed Shows Good Protein Quality, Hypoglycemic Effect and Improves the Lipid Profile and Liver and Intestinal Morphology of Wistar Rats.

Vol. 71, n° 3, pp. 225-230. DOI 10.1007/s11130-016-0543-8

DA SILVA BP, TOLEDO RCL, GRANCIERI M, MOREIRA MEC, MEDINA NR, SILVA RR, COSTA NMB,
MARTINO HSD (2019)

Effects of chia (*Salvia hispanica* L.) on calcium bioavailability and inflammation in Wistar rats.

Vol. 116, pp. 592-599. DOI 10.1016/j.foodres.2018.08.078

DA SILVA CS, MONTEIRO CRA, DA SILVA GHF, SARNI ROS, SOUZA FIS, FEDER D, MESSIAS MCF,
CARVALHO PO, ALBERICI RM, CUNHA IBS, EBERLIN MN, ROSA PCP, FONSECA FLA (2020)

Assessing the Metabolic Impact of Ground Chia Seed in Overweight and Obese Prepubescent Children: Results of a Double-Blind Randomized Clinical Trial.

Vol. 23, n° 3, pp. 224-232. DOI 10.1089/jmf.2019.0055

DE ABREU AM, COPETTI CLK, HAUSCHILD DB, DI PIETRO PF, WAZLAWIK E (2022)

Effects of supplementation with vegetable sources of alpha-linolenic acid (ALA) on inflammatory markers and lipid profile in individuals with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis.

Vol. 41, n°6, pp. 1434-1444. DOI 10.1016/j.clnu.2022.02.013.

DE FALCO B, AMATO M, LANZOTTI V (2017)

Chia seeds products: an overview.

Vol. 16, n° 4, pp. 745-760. DOI 10.1007/s11101-017-9511-7

DECSI T, KENNEDY K (2011)

Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism.

Vol. 94, n° suppl_6, pp. 1914S-1919S.

DOI 10.3945/ajcn.110.000893

DEMIR EA, BILGIC Y (2019)

Chia seed (*Salvia hispanica* L.) supplementation may contribute to raising the levels of vitamin B₁₂: An option for the vegan diet.

Vol. 32 DOI 10.1590/1678-9865201932e180249

DESCHAMPS C, HUMBERT D, ZENTEK J, DENIS S, PRIYMENKO N, APPER E, BLANQUET-DIOT S (2022) From Chihuahua to Saint-Bernard: how did digestion and microbiota evolve with dog sizes.

Vol. 18, n° 13, pp. 5086-5102.

DOI 10.7150/ijbs.72770

DIEZ M, ISTASSE L (1997)

Fibres alimentaires chez le chien III. Effets sur les structures intestinales et les fermentations. Applications dans le traitement de certains dysfonctionnements intestinaux.

Vol. 141, pp. 129-135

DOYLE A, ZHANG G, ABDEL FATTAH EA, EISSA NT, LI YP (2011)

Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways.

Vol. 25, n° 1, pp. 99-110. DOI 10.1096/fj.10-164152

DUNBAR BL, BAUER, JE (2002)

Conversion of Essential Fatty Acids by Delta 6-Desaturase in Dog Liver Microsomes.

Vol. 132, n° 6, pp. 1701S-1703S. DOI 10.1093/jn/132.6.1701S

FANTINATI M, PRIYMENKO N (2020)

Managing Feline Idiopathic Hypercalcemia With Chia Seeds (*Salvia hispanica* L.): A Case Series.

Vol. 7, pp. 421. DOI 10.3389/fvets.2020.00421

FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ E, LIRA-ISLAS IG, CARIÑO-CORTÉS R, SORIA-JASSO LE, PÉREZ-HERNÁNDEZ E, PÉREZ-HERNÁNDEZ N (2019)

Dietary chia seeds (*Salvia hispanica*) improve acute dyslipidemia and steatohepatitis in rats.

Vol. 43, n° 9, pp. e12986. DOI 10.1111/jfbc.12986

FREEMAN L (2012)

Cachexia and Sarcopenia: Emerging Syndromes of Importance in Dogs and Cats.

Vol. 26, n° 1, pp. 3-17. DOI 10.1111/j.1939-

1676.2011.00838.x

FREEMAN LM (2018)

Cachexia and Sarcopenia in Companion Animals: An Under-Utilized Natural Animal Model of Human Disease.

Vol. 1, n° 2, pp. 1-17. DOI 10.1002/j.2617-1619.2018.tb00006.x

FOURNIER Q, SERRA JC, WILLIAMS C, BAVCAR S (2021)
Chemotherapy-induced diarrhoea in dogs and its management with smectite: Results of a monocentric open-label randomized clinical trial.

Vol. 19, n° 1, pp. 25-33. DOI 10.1111/vco.12631

FRANKHOUSER DE, STECK S, SOVIC MG, BELURY MA, WANG Q, CLINTON SK, BUNDSCHUH R, YAN PS, YEE LD (2022)

Dietary omega-3 fatty acid intake impacts peripheral blood DNA methylation -anti-inflammatory effects and individual variability in a pilot study.

Vol. 99, pp. 108839.

DOI 10.1016/j.jnutbio.2021.108839

GORJAO R, DOS SANTOS CMM, SERDAN TDA, DINIZ VLS, ALBA-LOUREIRO, TC, CURY-BOAVENTURA MF, HATANAKA E, LEVADA-PIRES AC, SATO FT, PITHON-CURI TC, FERNANDES, LC, CURI R, HIRABARA SM (2019)

New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids.

Vol. 196, pp. 117-134. DOI 10.1016/j.pharmthera.2018.12.001

GRANCIERI M, MARTINO HSD, GONZALEZ DE MEJIA E (2019)

Chia Seed (*Salvia hispanica* L.) as a Source of Proteins and Bioactive Peptides with Health Benefits: A Review.

Vol. 18, n° 2, pp. 480-499.

DOI 10.1111/1541-4337.12423

GRIESHOP C, FLICKINGER E, BRUCE K, PATIL AR, CZARNECKI-MAULDEN GL, FAHEY GC (2004)
Gastrointestinal and immunological responses of senior dogs to chicory and mannan-oligosaccharides.

Vol. 58, n° 6, pp. 483-494. DOI 10.1080/00039420400019977

GÜZEL S, ÜLGER M, ÖZAY Y (2020)

Antimicrobial and Antiproliferative Activities of Chia (*Salvia hispanica* L.) Seeds.

Vol. 7, n° 3, pp. 174-180.

DOI 10.21448/ijism.722574

HADI S, KURNIAWAN C et BUDIONO J (2015)

Eicosapentaenoic Acid as Adjuvant for Cachexia in Cancer's Patients.

Vol. 3, n° 1, pp. 1-6.

DOI 10.15850/ijih.v3n1.399

HARDY H, HARRIS J, LYON E, BEAL J et FOEY AD (2013)

Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology.

Vol. 5, n° 6, pp. 1869-1912. DOI 10.3390/nu5061869

HINZ M, SCHEIDEREIT C (2014)

The I κ B kinase complex in NF- κ B regulation and beyond.

Vol. 15, n° 1, pp. 46-61. DOI 10.1002/embr.201337983

JAYAWARDENA TU, KIM SY, JEON YJ (2023)

Sarcopenia; functional concerns, molecular mechanisms involved, and seafood as a nutritional intervention – review article.

Vol. 63 n°14, pp.1983-2003.

DOI 10.1080/10408398.2021.1969889.

JELIC MD, MANDIC AD, MARICIC SM, SRDJENOVIC BU (2021)

Oxidative stress and its role in cancer.

Vol. 17, n° 1, pp. 22.

DOI 10.4103/jcrt.JCRT_862_16

JIANG Y, GUO C, ZHANG D, ZHANG J, WANG X, GENG C (2014)

The altered tight junctions: an important gateway of bacterial translocation in cachexia patients with advanced gastric cancer.

Vol. 34, n° 7, pp. 518-525. DOI 10.1089/jir.2013.0020

JUGAN MC, WOUDA RM, HIGGINBOTHAM ML (2021)

Preliminary evaluation of probiotic effects on gastrointestinal signs in dogs with multicentric lymphoma undergoing multi-agent chemotherapy: A randomised, placebo-controlled study.

Vol. 8, n° 1, pp. e2. DOI 10.1002/vro2.2

KASOTE DM, KATYARE SS, HEGDE MV, BAE H (2015)

Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications.

Vol. 11, n° 8, pp. 982-991. DOI 10.7150/ijbs.12096

KOBUS-CISOWSKA J, SZYMANOWSKA D, MACIEJEWSKA P, KMIĘCIK D, GRAMZA-MICHAŁOWSKA A, KULCZYŃSKI B, CIELECKA-PIONTEK J (2019)

In vitro screening for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition and antimicrobial activity of chia seeds (*Salvia hispanica*).

Vol. 37, pp. 1-10. DOI 10.1016/j.ejbt.2018.10.002

KLEIN GL, PETSCHOW BW, SHAW AL, WEAVER E (2013)

Gut barrier dysfunction and microbial translocation in cancer cachexia: a new therapeutic target.

Vol. 7, n° 4, pp. 361-367.

DOI 10.1097/SPC.0000000000000017

KLINGBEIL EA, CAWTHON C, KIRKLAND R, DE LA SERRE CB (2019)
Potato-Resistant Starch Supplementation Improves Microbiota Dysbiosis, Inflammation, and Gut–Brain Signaling in High Fat-Fed Rats.
Vol. 11, n° 11, pp. 2710. DOI 10.3390/nu11112710

KORBECKI J, BOBIŃSKI R, DUTKA M (2019)
Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors.
Vol. 68, n° 6, pp. 443-458. DOI 10.1007/s00011-019-01231-1

KOBUS-CISOWSKA J, SZYMANOWSKA D, MACIEJEWSKA P, KMIECIK D, GRAMZA-MICHAŁOWSKA A, KULCZYŃSKI B, CIELECKA-PIONTEK J (2019)
In vitro screening for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition and antimicrobial activity of chia seeds (*Salvia hispanica*).
Vol. 37, pp. 1-10. DOI 10.1016/j.ejbt.2018.10.002

KULCZYŃSKI B, KOBUS-CISOWSKA J, TACZANOWSKI M, KMIECIK D, GRAMZA-MICHAŁOWSKA A (2019)
The Chemical Composition and Nutritional Value of Chia Seeds—Current State of Knowledge.
Vol. 11, n° 6, pp. 1242. DOI 10.3390/nu11061242

LAU N, PLUTH MD (2019)
Reactive sulfur species (RSS): persulfides, polysulfides, potential, and problems.
Vol. 49, pp. 1-8. DOI 10.1016/j.cbpa.2018.08.012

LEE JH, JEON JH, LEE MJ (2020)
Docosahexaenoic Acid, a Potential Treatment for Sarcopenia, Modulates the Ubiquitin–Proteasome and the Autophagy–Lysosome Systems.
Nutrients. septembre 2020. Vol. 12, n° 9, pp. 2597. DOI 10.3390/nu12092597

LENOX CE, BAUER JE (2013)
Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats.
Vol. 27, n° 2, pp. 217-226. DOI 10.1111/jvim.12033

LIN YH, SALEM N (2007)
Whole body distribution of deuterated linoleic and α -linolenic acids and their metabolites in the rat.
Vol. 48, n° 12, pp. 2709-2724. DOI 10.1194/jlr.M700369-JLR200

LIU B, YAN W (2021)
Quantitative Polyunsaturated Fatty Acid Analysis of Chia Seed Oil by High-Performance Liquid Chromatography.
Vol. 59, n° 2, pp. 120-127.
DOI 10.1093/chromsci/bmaa084

LOMAX AR, CALDER PC (2008)

Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence.

Vol. 101, n° 5, pp. 633-658. DOI 10.1017/S0007114508055608

LUSHCHAK VI (2014)

Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification.

Vol. 224, pp. 164-175. DOI 10.1016/j.cbi.2014.10.016

MACOTPET A, SUKSAWAT F, SUKON P, PIMPAKDEE K, PATTARAPANWICHEN,
TANGRASSAMEEPRASERT R, BOONSIRI P (2013)

Oxidative stress in cancer-bearing dogs assessed by measuring serum malondialdehyde.

Vol. 9, n° 1, pp. 101. DOI 10.1186/1746-6148-9-101

MARCINEK K, KREJPCIO Z (2017)

Chia seeds (*Salvia hispanica*): health promoting properties and therapeutic applications - a review.

Vol. 68, n° 2.

MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIERE HH, LARRAUFIE P, LAPAQUE N (2021)

Short Chain Fatty Acids – mechanisms and functional importance in the gut.

Vol. 80, n° 1, pp. 37. DOI 10.1017/S0029665120006916

MARX FR, MACHADO GS, KESSLER AM, TREVIZAN L (2022)

Dietary fibre type influences protein and fat digestibility in dogs.

Vol. 21, n° 1, pp. 1411-1418.

DOI 10.1080/1828051X.2022.2119437

MEDINA-URRUTIA A, LOPEZ-URIBE AR, EL HAFIDI M, GONZALEZ-SALAZAR MC, POSADAS-SANCHEZ R, JORGE-GALARZA E, DEL VALLE-MONDRAGON L, JUAREZ-ROJAS JG (2020)

Chia (*Salvia hispanica*)-supplemented diet ameliorates non-alcoholic fatty liver disease and its metabolic abnormalities in humans.

Vol. 19, n° 1, pp. 96-96. DOI 10.1186/s12944-020-01283-x

MICHEL KE, SORENMO K, SHOFER FS (2004)

Evaluation of Body Condition and Weight Loss in Dogs Presented to a Veterinary Oncology Service.

Vol. 18, n° 5, pp. 692-695. DOI 10.1111/j.1939-1676.2004.tb02607.x

MONTASSIER E, GASTINNE T, VANGAY P, AL-GHALITH GA, BRULEY DES VARANNES S, MASSART S, MOREAU P, POTEL G, DE LA COCHETIÈRE MF, BATARD E, KNIGHTS D (2015) Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome.

Vol. 42, n° 5, pp. 515-528. DOI 10.1111/apt.13302

MONTES CHAÑI EM, PACHECO SOS, MARTÍNEZ GA, FREITAS MR, IVONA JG, IVONA JA, CRAIG WJ, PACHECO FJ (2018)

Long-Term Dietary Intake of Chia Seed Is Associated with Increased Bone Mineral Content and Improved Hepatic and Intestinal Morphology in Sprague-Dawley Rats.

Vol. 10, n° 7, pp. 922. DOI 10.3390/nu10070922

MUTAR HA, ALSADOONI JFK (2019)

Antioxydant and anti-cancer activity of chia seed extract in breast cancer cell line.

Vol. 22, n° 08, pp. 173-181.

DOI 10.36295/ASRO.2019.220818

NATIVIDAD JMM, VERDU EF (2013)

Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications.

Vol. 69, n° 1, pp. 42-51. DOI 10.1016/j.phrs.2012.10.007

NIEMAN DC, CAYEA EJ, AUSTIN MD, HENSON DA, MCANULTY SR, JIN F (2009)

Chia seed does not promote weight loss or alter disease risk factors in overweight adults.

Vol. 29, n° 6, pp. 414-418. DOI 10.1016/j.nutres.2009.05.011

NIEMAN DC, GILLITT ND, MEANEY MP, DEW DA (2015)

No Positive Influence of Ingesting Chia Seed Oil on Human Running Performance.

Vol. 7, n° 5, pp. 3666-3676. DOI 10.3390/nu7053666

NITRAYOVÁ S, BRESTENSKÝ M, HEGER J, PATRÁŠ P, RAFAY J, SIROTKIN A (2014)

Amino acids and fatty acids profile of chia (*Salvia hispanica* L.) and flax (*Linum usitatissimum* L.) seed.

Vol. 8, n° 1, pp. 72-76.

DOI 10.5219/332

NOGUEIRA JPDS, HE F, MANGIAN HF, OBA PM, DE GODOY MRC (2019)

Dietary supplementation of a fiber-prebiotic and saccharin-eugenol blend in extruded diets fed to dogs.

Vol. 97, n° 11, pp. 4519-4531. DOI 10.1093/jas/skz293

NWACHUKWU ID, KOURITZIN TM, ALUKO RE, MYRIE SB (2017)

The role of omega-3 fatty acids in skeletal muscle anabolism, strength, and function in healthy and diseased states.

Vol. 41, n° 6, pp. e12435. DOI 10.1111/jfbc.12435

ORTEGA AMM, CAMPOS MRS (2020)

Effect of Chia Seed Oil (*Salvia hispanica* L.) on Cell Viability in Breast Cancer Cell MCF-7.

Vol. 53, n° 1, pp. 18. DOI 10.3390/proceedings2020053018

PAPPALARDO G, ALMEIDA A, RAVASCO P (2015)
Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism.
Vol. 31, n° 4, pp. 549-555. DOI 10.1016/j.nut.2014.12.002

PINTAPAGUNG T, ASAWAPATTANAKUL T (2020)
Effect of chia (*Salvia hispanica* L.) seed extract on wound healing in mice.
Vol. 18, n° 2, pp. 103-117.

POHL EE, JOVANOVIC O (2019)
The Role of Phosphatidylethanolamine Adducts in Modification of the Activity of Membrane Proteins under Oxidative Stress.
Vol. 24, n° 24, pp. 4545. DOI 10.3390/molecules24244545

POTTEL L, LYCKE M, BOTERBERG T, FOUBERT I, POTTEL H, DUPREZ F, GOETHALS L, DEBRUYNE PR (2014)
Omega-3 fatty acids: physiology, biological sources and potential applications in supportive cancer care.
Vol. 13, n° 1, pp. 223-244. DOI 10.1007/s11101-013-9309-1

POUDYAL H, PANCHAL SK, WAANDERS J, WARD L, BROWN L (2012)
Lipid redistribution by α -linolenic acid-rich chia seed inhibits stearoyl-CoA desaturase-1 and induces cardiac and hepatic protection in diet-induced obese rats.
Vol. 23, n° 2, pp. 153-162.
DOI 10.1016/j.jnutbio.2010.11.011

PRICE SA, TISDALE MJ (1998)
Mechanism of inhibition of a tumor lipid-mobilizing factor by eicosapentaenoic acid.
Vol. 58, n° 21, pp. 4827-4831.

PUGLIESE M, FALCONE A, ALIBRANDI A, ZIRILLI A, PASSANTINO A (2022)
Risk Factors Regarding Dog Euthanasia and Causes of Death at a Veterinary Teaching Hospital in Italy: Preliminary Results.
Vol. 9, n° 10. DOI 10.3390/vetsci9100554

PUTMAN AK, CONTRERAS GA, SORDILLO LM (2021)
Isoprostanes in Veterinary Medicine: Beyond a Biomarker.
Vol. 10, n° 2, pp. 145. DOI 10.3390/antiox10020145

QUINTAL-BOJÓRQUEZ NC, CARRILLO-COCOM LM, HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ AJ, SEGURA-CAMPOS, MR 2021.
Anticancer activity of protein fractions from chia (*Salvia hispanica* L.).
Vol. 86, n° 7, pp. 2861-2871. DOI 10.1111/1750-3841.15780

REYES-CAUDILLO E, TECANTE A, VALDIVIA-LÓPEZ MA (2008)
Dietary fibre content and antioxidant activity of phenolic compounds present in Mexican chia
(*Salvia hispanica* L.) seeds.

Vol. 107, n° 2, pp. 656-663. DOI 10.1016/j.foodchem.2007.08.062

ROGERO MM, LEÃO MC, SANTANA TM, PIMENTEL MVMB, CARLINI GCG, DA SILVEIRA TFF,
GONÇALVES RC, CASTRO IA (2020)

Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-
19.

Vol. 156, pp. 190-199.

DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005

ROMANO FR, HEINZE CR, BARBER LG, MASON JB, FREEMAN LM (2016)

Association between Body Condition Score and Cancer Prognosis in Dogs with Lymphoma and
Osteosarcoma.

Vol. 30, n° 4, pp. 1179-1186. DOI 10.1111/jvim.13965

ROSAS-RAMÍREZ DG, FRAGOSO-SERRANO M, ESCANDÓN-RIVERA S, VARGAS-RAMÍREZ AL,
REYES-GRAJEDA JP, SORIANO-GARCÍA M (2017)

Resistance-modifying Activity in Vinblastine-resistant Human Breast Cancer Cells by
Oligosaccharides Obtained from Mucilage of Chia Seeds (*Salvia hispanica*).

Vol. 31, n° 6, pp. 906-914. DOI 10.1002/ptr.5815

RUBIO CP, MARTÍNEZ-SUBIELA S, HERNÁNDEZ-RUIZ J, TVARIJONAVICIUTE A, CERÓN JJ,
ALLENSPACH K (2017)

Serum biomarkers of oxidative stress in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease.

Vol. 221, pp. 56-61. DOI 10.1016/j.tvjl.2017.02.003

RUI Y, LV M, CHANG J, XU J, QIN L, WAN Z (2018)

Chia Seed Does Not Improve Cognitive Impairment in SAMP8 Mice Fed with High Fat Diet.

Vol. 10, n° 8, pp. 1084. DOI 10.3390/nu10081084

RUSSO C, BRACARENSE APFRL (2016)

Oxidative stress in dogs.

Vol. 37, n° 3, pp. 1431. DOI 10.5433/1679-0359.2016v37n3p1431

SAGOLS E, PRIYMENKO N (2011)

Oxidative Stress in Dog with Heart Failure: The Role of Dietary Fatty Acids and Antioxidants.

Vol. 2011, pp. e180206. DOI 10.4061/2011/180206

SCHREYER S, KLEIN C, PFEFFER A, RASIŃSKA J, STAHN L, KNUTH K, ABUELNOR B, PANZEL AEC,
REX A, KOCH S, HEMMATI-SADEGHI S, STEINER B (2020)

Chia seeds as a potential cognitive booster in the APP23 Alzheimer's disease model.

Vol. 10, n° 1, pp. 18215. DOI 10.1038/s41598-020-75209-z

SEGURA-CAMPOS MR, CIAU-SOLÍS N, ROSADO-RUBIO G, CHEL-GUERRERO L, BETANCUR-ANCONA David (2014)

Chemical and Functional Properties of Chia Seed (*Salvia hispanica* L.) Gum.

Vol. 2014, pp. 241053. DOI 10.1155/2014/241053

SHIN SK, KIM JH, LEE JH, SON YH, LEE MW, KIM HJ, NOH SA, KIM KP, KIM IG, LEE MJ (2017)
Docosahexaenoic acid-mediated protein aggregates may reduce proteasome activity and delay myotube degradation during muscle atrophy in vitro.

Vol. 49, n° 1, pp. e287-e287. DOI 10.1038/emm.2016.133

SIMPSON HL, CAMPBELL BJ (2015)

Review article: dietary fibre–microbiota interactions.

Vol. 42, n° 2, pp. 158-179. DOI 10.1111/apt.13248

SLAVIN J (2013)

Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits.

Vol. 5, n° 4, pp. 1417-1435. DOI 10.3390/nu5041417

STARK AH, CRAWFORD MA et REIFEN R (2008)

Update on alpha-linolenic acid.

Vol. 66, n° 6, pp. 326-332. DOI 10.1111/j.1753-4887.2008.00040.x

SUGASINI D, LOKESH BR (2012)

Uptake of α -Linolenic Acid and Its Conversion to Long Chain Omega-3 Fatty Acids in Rats Fed Microemulsions of Linseed Oil.

Vol. 47, n° 12, pp. 1155-1167. DOI 10.1007/s11745-012-3731-9

TAVARES TOSCANO L, TAVARES TOSCANO L, LEITE TAVARES R, DA OLIVEIRA SILVA CS, SILVA AS (2014)

Chia induces clinically discrete weight loss and improves lipid profile only in altered previous values.

Vol. 31, n° 3, pp. 1176-1182. DOI 10.3305/nh.2015.31.3.8242

TRÉBILLOD DAM GL (2018)

Case study of diet digestibility and gut microbiome changes in a dog undergoing CHOP chemotherapy for lymphoma.

DOI 10.500.12932/32443

TROESCH B, EGGERSDORFER M, LAVIANO A, ROLLAND Y, SMITH AD, WARNKE I, WEIMANN A et CALDER PC (2020)

Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition.

Vol. 12, n° 9, pp. 2555. DOI 10.3390/nu12092555

TSOUKALAS D, ALEGAKIS AK, FRAGKIADAKI P, PAPAKONSTANTINOUE, TSILIMIDOS G, GERACI F, SARANDI E, NIKITOVIC D, SPANDIDOS DA, TSATSAKIS A (2019)
Application of metabolomics part II: Focus on fatty acids and their metabolites in healthy adults.

Vol. 43, n° 1, pp. 233-242.

DOI 10.3892/ijmm.2018.3989

TVRZICKA E, KREMMYDA LS, STANKOVA B, ZAK A (2011)

Fatty acids as biocompounds : their role in human metabolism, health and disease – a review.
Part 1 : Classification, dietary sources and biological functions.

Vol. 155, n° 2, pp. 117-130. DOI 10.5507/bp.2011.038

Methods and Application of Food Composition Laboratory : USDA ARS, 2022
[Consulté le 7 juillet 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/methods-and-application-of-food-composition-laboratory/>

VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN MTD, MAZUR M, TELSER J (2007)

Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.

Vol. 39, n° 1, pp. 44-84.

DOI 10.1016/j.biocel.2006.07.001

VALDIVIA-LÓPEZ MA, TECANTE A (2015)

Chia (*Salvia hispanica*)

. Elsevier. pp. 53-75

DOI 10.1016/bs.afnr.2015.06.002

VAIL DM (2009)

Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity.

Vol. 24, n° 3, pp. 122-129.

DOI 10.1053/j.tcam.2009.02.004

VENKATESAN T (2008)

Probiotic Prophylaxis in Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.

Vol. 23, n° 6, pp. 662-663. DOI 10.1177/0884533608326323

VERK B, NEMEC SVETE A, SALOBIR J, REZAR V, DOMANJKO PETRIČ A (2017)

Markers of oxidative stress in dogs with heart failure.

Vol. 29, n° 5, pp. 636-644.

DOI 10.1177/1040638717711995

VIAUD S, SACCHERI F, MIGNOT G, YAMAZAKI T, DAILLÈRE R, HANNANI D, ENOT DP, PFIRSCHKE C, ENGBLOM C, PITTET MJ, SCHLITZER A, GINHOUX F, APETOH L, CHACHATY E, WOERTHER PL, EBERL G, BÉRARD M, ECOBICHON C, CLERMONT D, BIZET C, GABORIAU-ROUTHIAU V, CERF-BENSUSSAN N, OPOLON P, YESSAAD N, VIVIER E, RYFFEL B, ELSON CO, DORÉ J, KROEMER G, LEPAGE P, BONECA IG, GHIRINGHELLI F, ZITVOGEL L (2013)

The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide.
Vol. 342, n° 6161, pp. 971-976. DOI 10.1126/science.1240537

VUKSAN V, WHITHAM D, SIEVENPIPER JL, JENKINS AL, ROGOVIK AL, BAZINET RP, VIDGEN E, HANNA A (2007)

Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba (*Salvia hispanica* L.) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial.

Vol. 30, n° 11, pp. 2804-2810. DOI 10.2337/dc07-1144

VUKSAN V, JENKINS AL, BRISSETTE C, CHOLEVA L, JOVANOVSKI E, GIBBS AL, BAZINET RP, AU-YEUNG F, ZURBAU A, HO HVT, DUVNJAK L, SIEVENPIPER JL, JOSSE RG, HANNA A (2017a)

Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial.

Vol. 27, n° 2, pp. 138-146.

DOI 10.1016/j.numecd.2016.11.124

VUKSAN V, CHOLEVA L, JOVANOVSKI E, JENKINS AL, AU-YEUNG F, DIAS AG, HO HVT, ZURBAU A, DUVNJAK L (2017b)

Comparison of flax (*Linum usitatissimum*) and Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on postprandial glycemia and satiety in healthy individuals: a randomized, controlled, crossover study.

Vol. 71, n° 2, pp. 234-238. DOI 10.1038/ejcn.2016.148

WASSALL SR, LENG X, CANNER SW, PENNINGTON ER, KINNUN JJ, CAVAZOS AT, DADOO S, JOHNSON D, HEBERLE FA, KATSARAS J, SHAIKH SR (2018)

Docosahexaenoic acid regulates the formation of lipid rafts: A unified view from experiment and simulation.

Vol. 1860, n° 10, pp. 1985-1993.

DOI 10.1016/j.bbamem.2018.04.016

WINTER JL, BARBER LG, FREEMAN L, GRIESSMAYR PC, MILBURY PE, BLUMBERG JB (2009)

Antioxidant Status and Biomarkers of Oxidative Stress in Dogs with Lymphoma.

Vol. 23, n° 2, pp. 311-316. DOI 10.1111/j.1939-

1676.2009.0273.x

XENOULIS PG, STEINER JM, (2010)

Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs.

Vol. 183, n° 1, pp. 12-21. DOI 10.1016/j.tvjl.2008.10.011

YAMAZAKI K, FUJIKAWA M, HAMAZAKI T, YANO S, SHONO T (1992)

Comparison of the conversion rates of α -linolenic acid (18:3(n – 3)) and stearidonic acid (18:4(n – 3)) to longer polyunsaturated fatty acids in rats.

Vol. 1123, n° 1, pp. 18-26.

DOI 10.1016/0005-2760(92)90166-S

YUHAN TANG YJ, JIASONG MENG JT (2018)

A brief review of physiological roles, plant resources, synthesis, purification and oxidative stability of Alpha-linolenic Acid.

pp. 341-356. DOI 10.9755/ejfa.2018.v30.i5.1676

YUAN Q, XIE F, HUANG W HU M, YAN Q, CHEN Z, ZHENG Y, LIU L (2022)

The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology.

. 2022. Vol. 36, n° 1, pp. 164-188. DOI 10.1002/ptr.7295

ZIEMICHÓD A, WÓJCIK M, RÓŻYŁO R (2019)

Ocimum tenuiflorum seeds and Salvia hispanica seeds: mineral and amino acid composition, physical properties, and use in gluten-free bread.

Vol. 17, n° 1, pp. 804-813. DOI 10.1080/19476337.2019.1658645

Annexes

Annexe 1 : Protocole proposé, accepté par le comité d'éthique.

Cette étude aura pour objectif d'évaluer si la supplémentation quotidienne en graines de chia permet de limiter la perte de poids induite par le syndrome anorexie-cachexie lié au cancer et de limiter les effets indésirables digestifs de la chimiothérapie. Cela passera par le suivi du poids, de la note d'état corporel, du score d'amyotrophie et du comportement alimentaire de l'animal, mais aussi par une notation de la consistance de ses selles. Un dosage de la CRP sera aussi réalisé, afin de quantifier l'inflammation systémique et de suivre son évolution au cours du temps . Du plasma sur tube hépariné et un écouvillon rectal seront prélevés à chaque séance afin de constituer une bio-banque. Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique (annexe 2).

L'étude sera un essai croisé randomisé. Le propriétaire signera un consentement éclairé écrit (annexe 4). Les chiens participant à l'étude seront répartis de manière aléatoire entre deux groupes selon la parité de leur numéro d'enregistrement au CHUVAC. Les animaux avec un numéro de dossier pair commenceront par la période avec supplémentation en graines de chia. Les chiens alterneront entre une période de supplémentation en graines de chia et une période sans supplémentation, comprenant une période de wash-out de deux, quatre ou cinq semaines.

- Dans le cadre d'un lymphome de haut grade, la période de supplémentation en graines de chia sera de cinq semaines. La période sans supplémentation durera huit semaines avec quatre semaines de wash-out. La dernière semaine du protocole ne sera pas prise en compte (figure 29) ;
- Pour les mastocytomes traités avec le protocole dit « VP » (viblastine, prednisolone), la supplémentation en graines de chia durera deux semaines et celle sans supplémentation quatre semaines, comprenant un wash-out de deux semaines. Les quatre premières et les deux dernières semaines du protocole ne seront pas prises en compte (figure 30) ;
- Pour les mastocytomes traités avec le protocole dit « VLP, » (vinblastine, lomustine, prednisolone), la période de supplémentation en graines de chia aura une durée de quatre semaines et l'animal ne sera pas supplémenté pendant huit semaines, dont

quatre semaines de wash-out. Les quatre dernières semaines du protocole ne seront pas prises en compte (figure 31).

Une séance de contrôle aura lieu un mois après l'arrêt du protocole de chimiothérapie. La durée totale de l'étude variera entre 4 et 7 mois selon le protocole de chimiothérapie engagé. Des protocoles de supplémentation différents ont été prévus pour chaque protocole de chimiothérapie inclus dans l'étude, afin que les périodes de supplémentation, de wash-out et sans supplémentation aient la même durée pour un protocole donné.

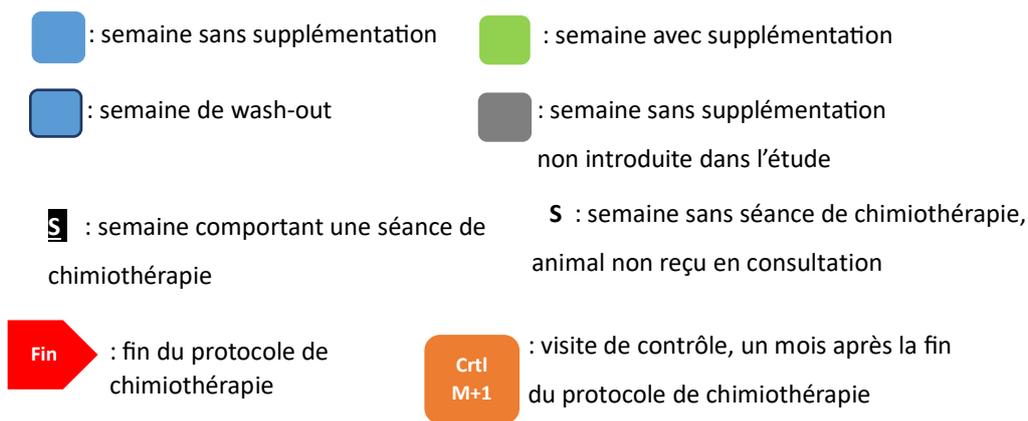


Figure 28 : Légende des figures 29 à 31.

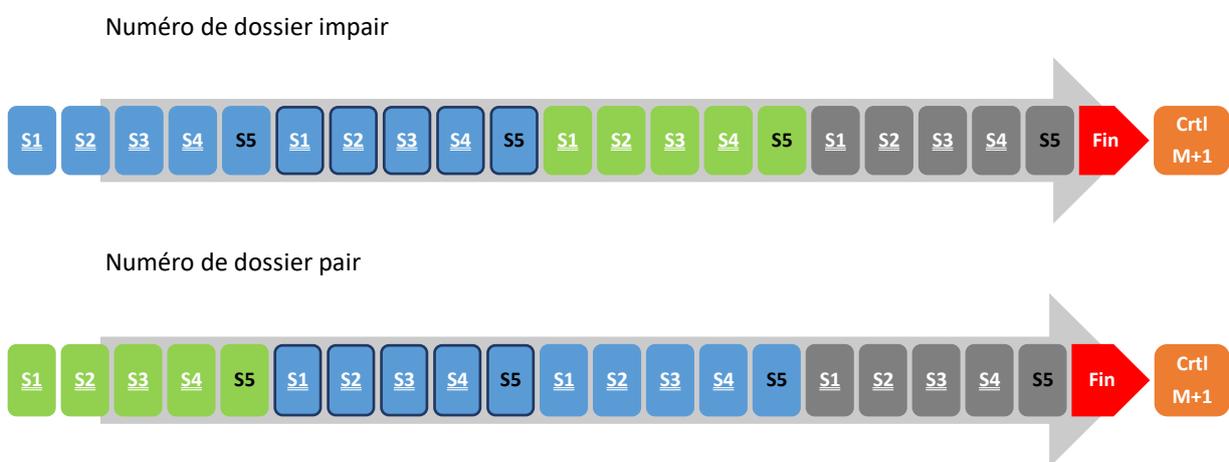


Figure 29 : Organisation des séances de chimiothérapie d'un animal traité pour un lymphome, avec le protocole dit « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone).

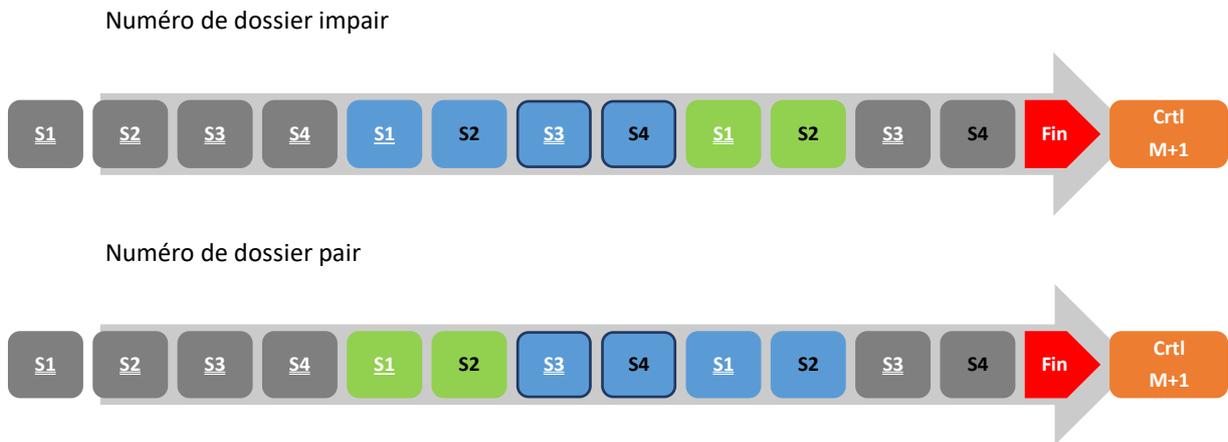


Figure 30 : Organisation des séances de chimiothérapie d'un animal traité pour un mastocytome, avec le protocole vinblastine/prednisolone.

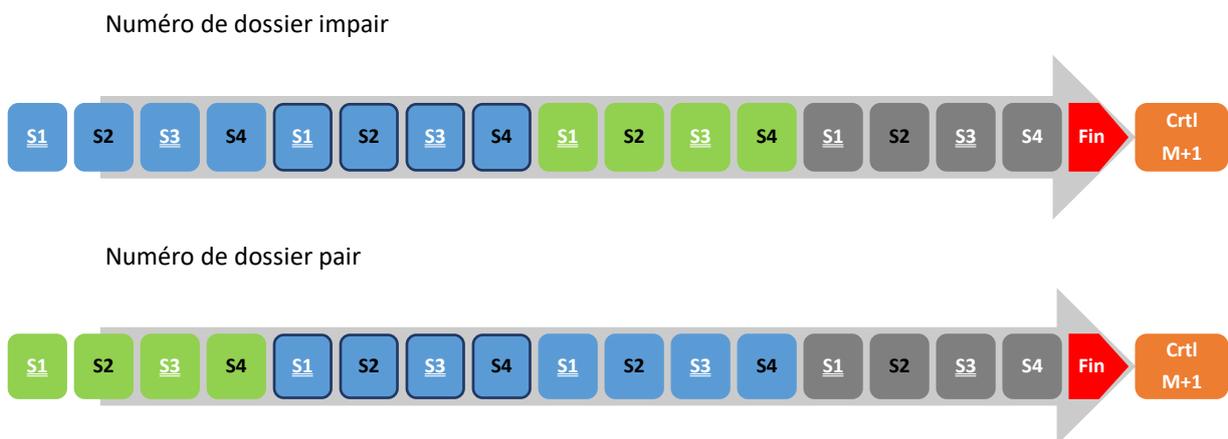


Figure 31 : Organisation des séances de chimiothérapie d'un animal traité pour un mastocytome, avec le protocole vinblastine/lomustine/prednisolone.

Toutes les graines de chia seront issues d'un même lot et seront données aux propriétaires en quantité suffisante pour compléter leur animal durant l'étude. Avant de les donner à leur animal, les propriétaires devront faire tremper les graines de chia dans de l'eau à raison de 10 mL d'eau par gramme de graines de chia pendant 20 minutes (Fantinati et Priymenko, 2020) puis les mixer avec un mixeur plongeant. Ils les ajouteront ensuite à la ration de l'animal une fois par jour lors du repas du soir. La supplémentation se fera à hauteur de cinq grammes de graines de chia pour dix kilos de poids vif (tableau 14). Des dosettes issues d'un même lot seront fournies, une dosette donne en moyenne $4,65 \pm 0,77$ grammes de graines de chia. Des seringues de 50 mL seront fournies pour l'eau.

Tableau 14 : Protocole de supplémentation en graines de chia appliqué en fonction du poids réel du chien traité.

Poids de l'animal (kg)	0 – 10	10 - 20	20 - 30
Nombre de dosettes à donner par jour	1	2	3
Volume d'eau à ajouter	50 mL = 1 seringue	100 mL = 2 seringues	150 mL = 3 seringues

Tous les animaux seront recrutés au début de leur chimiothérapie. Seront inclus dans l'étude soit les chiens atteints d'un lymphome de haut grade et qui débutent le protocole de chimiothérapie CHOP (annexe 3), soit ceux atteints d'un mastocytome qui débutent le protocole VP (vinblastine et prednisolone), soit le protocole LVP (lomustine, vinblastine et prednisolone).

Lors du recrutement, le signalement de l'animal, une description de son appétit et la fréquence des traitements antiparasitaires internes et externes administrés seront demandés au propriétaire (annexe 5). Le vétérinaire complétera le type de cancer, le protocole de chimiothérapie préconisé ainsi qu'une première évaluation du poids, de la note d'état corporel, de l'amyotrophie et de la qualité du pelage (annexe 5).

Le propriétaire devra quotidiennement lister ce que mange l'animal, caractériser l'évolution de son appétit, noter la consistance des selles (annexe 6), compter le nombre de selles, décrire leur couleur et signaler la présence de vomissements ou de flatulences (annexe 7). Le propriétaire devra aussi remplir un questionnaire sur la qualité de vie de son animal de manière hebdomadaire (annexe 8). A chaque séance de chimiothérapie et un mois après l'arrêt de la chimiothérapie, le poids, la note d'état corporel, l'amyotrophie et la qualité du pelage seront évalués par le même vétérinaire, en aveugle (annexe 9). La note d'état corporel sera notée sur 9 (annexe 10) et l'amyotrophie avec une échelle de score sur 16 points (annexe 11). Les animaux resteront hospitalisés la nuit suivant la séance de chimiothérapie. La liste de ce que l'animal mange, le scoring des selles, la couleur des selles et la présence ou non de vomissements seront évalués par des infirmières ou des étudiants travaillant au service de cancérologie (annexe 12).

A chaque séance de chimiothérapie, une numération de formule sanguine sera effectuée dans le cadre du suivi réalisé par le service de cancérologie. Dans le cadre de cette étude, un dosage de la CRP sera aussi réalisé à chaque séance. Du plasma hépariné centrifugé et un écouvillon rectal seront collectés à chaque visite de suivi et congelés dans le cadre de la constitution d'une bio-banque. Ces échantillons seront utilisés dans le cadre de projets ultérieurs.

Les effets des graines de chia seront assimilés à un modèle représenté par l'équation suivante :

Y = Chia_{+/} + Cycle + Individu en effet aléatoire, où le cycle correspondra aux périodes avec ou sans supplémentation et aux périodes de wash-out.

Annexe 2 : Accord du comité d'éthique.

Comité d'éthique en expérimentation animale
SCIENCE ET SANTE ANIMALES N°115
Ecole Nationale Vétérinaire
23 chemin des Capelles
BP 87614
31076 TOULOUSE cedex 3

A l'attention de

Mme Nathalie PRIYMENKO

A Toulouse le 1^{er} mars 2022

Objet : Avis du comité d'éthique SSA N°115 concernant l'utilisation des animaux à des fins scientifiques dans votre projet.

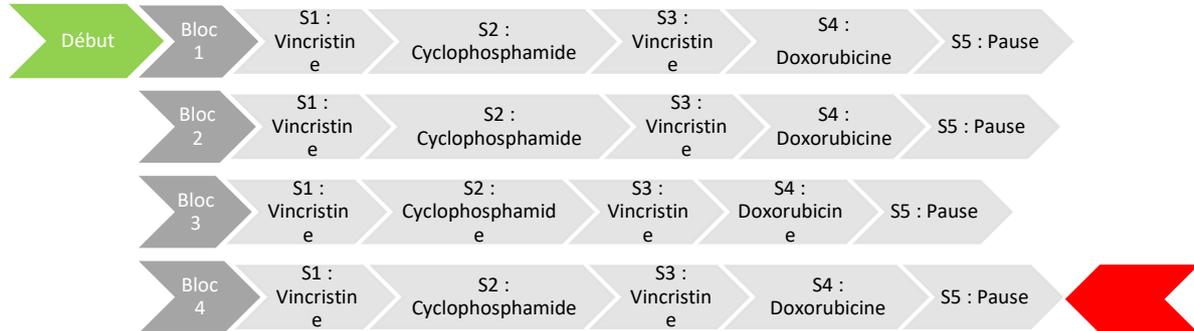
Titre du projet : Supplémentation en graines de chia de la ration de chiens atteints de cancer et traités par chimiothérapie et évaluation des effets sur le maintien du poids et le confort digestif.

Votre dossier a reçu un avis favorable du comité SSA, enregistré sous le numéro SSA_2022-001.

La présidente,

Anriabelle MELNADIER


Annexe 3 : Déroulement du protocole dit « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone).



Annexe 4 : Déclaration de consentement éclairé, destinée aux propriétaires des chiens recrutés.

Les services de Nutrition et de Cancérologie de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse vous proposent de participer à un projet de recherche mené par Elisa Scannavino, étudiante vétérinaire dans le cadre de sa thèse d'exercice vétérinaire dont les encadrants sont Nathalie Priymenko et David Sayag, docteurs vétérinaires.

Avant de décider de participer à cette recherche, prenez le temps de lire les informations suivantes. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider d'y participer ou non.

Ce projet s'intéresse à la supplémentation en graines de chia de la ration de chiens atteints de cancer et traités par chimiothérapie et évaluation des effets sur le maintien du poids et le confort digestif. Nous vous fournirons des graines de chia à ajouter quotidiennement à la ration de votre animal selon des périodes définies en alternance, d'une durée de trois à quatre semaines chacune. L'évaluation clinique de votre animal sera réalisée lors des séances de chimiothérapie. Les données récoltées permettront d'évaluer si les graines de chia ont un effet sur le poids et le confort digestif de votre animal et de comparer les données obtenues entre les périodes avec et sans apport de graines de chia.

Votre participation à cette étude consistera à remplir quotidiennement un tableau sur l'alimentation de votre animal et évaluer s'il présente des troubles digestifs.

Des écouvillons rectaux et du plasma hépariné seront récoltés et congelés. Ils seront utilisés dans le cadre de projets ultérieurs.

Les informations que vous fournirez dans le cadre de cette enquête seront réservées à l'usage des services portant le sujet, pour l'objectif indiqué ci-dessus. Les informations recueillies ne concerneront que votre animal. Ces informations pourront être diffusées dans des publications scientifiques après anonymisation. Celle-ci sera garantie par un retrait des informations vous concernant (nom, adresse et numéro de téléphone), du retrait du numéro d'identification et de l'origine de vos animaux.

Si vous souhaitez accéder aux données vous concernant, les rectifier ou les effacer, veuillez vous adresser à Elisa Scannavino : elisa.scannavino_18@envt.fr

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés, vous avez la possibilité d'introduire une réclamation auprès de la CNIL par courrier postal : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés 3 place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 ou en ligne <http://www.cnil.fr/>

Pour garantir votre droit à la vie privée, nous vous demandons de bien vouloir donner votre consentement explicite (entourer les mentions correspondantes) :

1/ J'ai lu et compris la notice d'information qui m'a été remise. J'atteste ainsi avoir pris connaissance des informations sur le projet de recherche : « supplémentation en graines de chia de la ration de chiens atteints de cancer et traités par chimiothérapie et évaluation des effets sur le maintien du poids et le confort digestif » et avoir obtenu les réponses à mes questions :

OUI NON

2/ J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude et je suis conscient que ma participation est entièrement volontaire :

OUI NON

3/ J'accepte que lors des séances de chimiothérapie réalisées au sein du CHUVAC dans le cadre de la participation à l'étude précédemment citée une prise de sang et un écouvillon rectal soient réalisés et conservés dans le cadre de la constitution d'une bio-banque et dont les résultats d'analyse pourront être exploités dans le cadre de projets d'étude ultérieurs :

OUI NON

J'ai noté que je pouvais retirer mon consentement à tout moment en recontactant le responsable du projet mentionné ci-dessous.

Fait en deux exemplaires originaux, dont un remis en main propre au volontaire.

Date :

Nom, prénom du responsable du projet : Dr Nathalie Priymenko

nathalie.priymenko@envt.fr

Signature :

Nom, prénom du volontaire :

Adresse postale ou adresse mail :

Signature :

Annexe 5 : Fiche de renseignements à remplir lors du recrutement d'un patient.

Fiche de renseignement

Date :

1. Concernant l'appétit de mon animal, il est plutôt :

Glouton Normal Difficile

2. Mon animal est régulièrement traité contre les parasites internes :

Oui Non

Si oui, noter la fréquence : et le produit utilisé :

Date de la dernière administration :

3. Mon animal est régulièrement traité contre les parasites externes :

Oui Non

Si oui, noter la fréquence : et le produit utilisé :

Date de la dernière administration :

• L'animal est suivi pour :

Un lymphome Un mastocytome Un autre cancer :

• Protocole : CHOP VL VLP

• Poids :

• BCS :/ 9

• Amyotrophie :

- Tête :/4

- Epauls :/4

- Dos :/4

- Cuisses :/4

• Poil : Brillant Terne

• Texture du poil : Doux Rêche

• Squamosis : Absent Présent

Annexe 6 : Méthode de notation des selles à destination des propriétaires.

Fecal Scoring System

			
<p>Score 1 – Very hard and dry; requires much effort to expel from body; no residue left on ground when picked up. Often expelled as individual pellets.</p>	<p>Score 2 – Firm, but not hard; should be pliable; segmented appearance; little or no residue left on ground when picked up.</p>	<p>Score 3 – Log-like; little or no segmentation visible; moist surface; leaves residue, but holds form when picked up.</p>	
			
<p>Score 4 – Very moist (soggy); distinct log shape visible; leaves residue and loses form when picked up.</p>	<p>Score 5 – Very moist but has distinct shape; present in piles rather than as distinct logs; leaves residue and loses form when picked up.</p>	<p>Score 6 – Has texture, but no defined shape; occurs as piles or as spots; leaves residue when picked up.</p>	<p>Score 7 – Watery, no texture, flat; occurs as puddles.</p>

 **Nestlé PURINA**

Trademark owned by Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland

VET 14668-1007 Printed in U.S.A.

Annexe 7 : Tableau de suivi hebdomadaire à destination des propriétaires, à remplir quotidiennement.

Suivi hebdomadaire de mon animal

Ajout de graines de chia cette semaine : Oui Non

Semaine du/...../..... au/...../.....

Nom de l'animal :

Numéro de dossier :

	Vendredi	Samedi	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi
Aliment(s) consommé(s)							
Appétit	<input type="checkbox"/> Constant <input type="checkbox"/> Augmenté <input type="checkbox"/> Diminué						
Score fécal	/7	/7	/7	/7	/7	/7	/7
Nombre de selles émises							
Couleur des selles Si anormale : décrire	<input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Anormale :						
Vomissements	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
Flatulences	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
Remarques							

Annexe 8 : Grille d'évaluation de la qualité de vie des patients, fournie par ONCconseil pour les patients suivis par le Docteur Vétérinaire David Sayag (DIPL. ECVIM-CA).



LA QUALITE DE VIE DE MON ANIMAL

La qualité de vie est un critère essentiel à la poursuite du programme de soins personnalisés adaptés à votre animal.

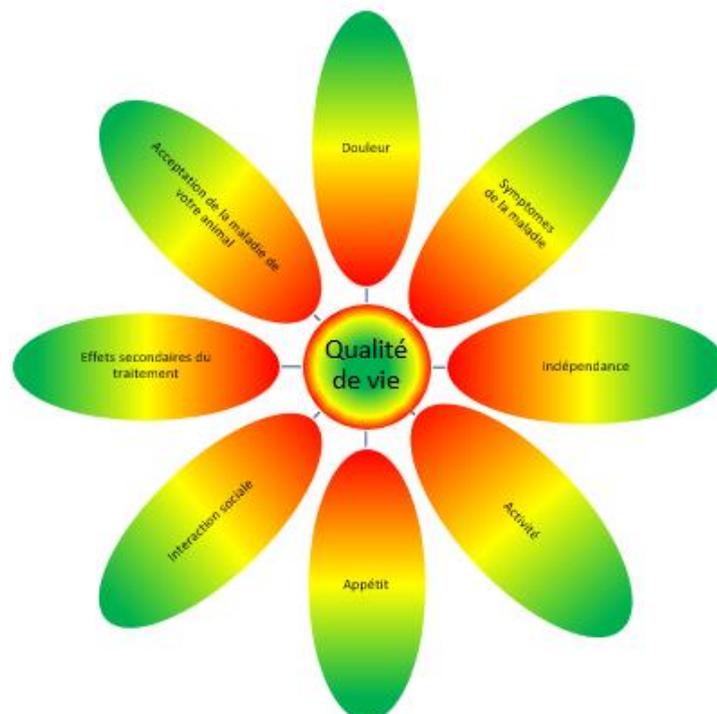
La priorité dans la prise en charge du cancer de votre animal est donc de garantir une qualité de vie optimale. Le suivi de sa qualité de vie est donc essentiel.

Nous vous recommandons d'évaluer la qualité de vie de votre animal une fois par semaine, un jour où vous êtes particulièrement présent (ex : le dimanche).

D'une manière générale, j'évalue que le score de qualité de vie de mon animal à :



Par rapport à la précédente évaluation, la qualité de vie globale de mon animal :		
S'est détériorée	Est restée stable	S'est améliorée



Faire une croix dans chaque item, en fonction du degré d'atteinte de chaque item (vert : cet item n'entraîne pas de dégradation de la qualité de vie de mon animal; rouge : cet item entraîne une très forte dégradation de la qualité de vie de mon animal)

La qualité de vie de mon animal

Item	Les questions à se poser	Remarques
Douleur	Avez-vous l'impression que votre animal souffre ?	
Symptômes de la maladie	Observez-vous des symptômes de la maladie, autres que la douleur, qui semble détériorer la qualité de vie de votre animal ? Si oui, notez lesquels.	
Indépendance	Votre animal est-il indépendant dans ses fonctions essentielles (manger, boire, uriner, déféquer) ?	
Activité	Votre animal a-t-il une activité normale (sorties à l'extérieurs, mobilité...)?	
Appétit	Votre animal a-t-il bon appétit ? Avez-vous changé récemment ses habitudes alimentaires ? Avez-vous du changer d'aliment récemment ? Est-il sous médicament pour stimuler son appétit ?	
Interactions sociales	Avez-vous l'impression que votre animal interagit moins avec vous qu'auparavant (jeux, accueil après une absence...)?	
Effets secondaires des traitements	Avez-vous observé des effets secondaires des traitements en cours ? Si oui, notez lesquels.	
Acceptation de la maladie de votre animal	Pour vous, votre animal est gravement malade ? Aujourd'hui, estimez-vous que votre animal pourrait mourir de sa maladie ?	

Annexe 9 : Document de suivi complété lors des séances de chimiothérapie.

Document de suivi – Séance de chimiothérapie et de contrôle

Date :

Etiquette

Protocole :

Molécule(s) utilisée(s) :

Animal :

- Poids :
- BCS :/ 9
- Amyotrophie :
 - Tête :/4
 - Epaulles :/4
 - Dos :/4
 - Cuisses :/4
- Poil :
Brillant Terne
- Texture du poil :
Doux Rêche
- Squamosis :
Absent Présent

Remarques :

Annexe 10 : Grille d'évaluation de la note d'état corporel.



Body Condition System

PLEASE NOTE: This chart was developed by and for veterinarians. For specific questions about how to interpret this chart or how to assess your pet's weight, consult your veterinarian.



1. Ribs, lumbar vertebrae, pelvic bones and all bony prominences evident from a distance. No discernible body fat. Obvious loss of muscle mass.
2. Ribs, lumbar vertebrae pelvic bones easily visible. No palpable fat. Some evidence of other bony prominence. Minimal loss of muscle mass.
3. Ribs easily palpated and may be visible with no palpable fat. Tops of lumbar vertebrae visible; pelvic bones becoming prominent. Obvious waist and abdominal tuck.






too thin

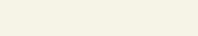
4. Ribs easily palpable, with minimal fat covering. Waist easily noted, viewed from above. Abdominal tuck evident.
5. Ribs palpable, without excess fat covering. Waist observed behind ribs when viewed from above. Abdomen tucked up when viewed from side.




ideal

6. Ribs palpable with slight excess fat covering. Waist is discernible viewed from above but is not prominent. Abdominal tuck apparent.
7. Ribs palpable with difficulty; heavy fat cover. Noticeable fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent or barely visible. Abdominal tuck may be present.
8. Ribs not palpable under very heavy fat cover, or palpable only with significant pressure. Heavy fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent. No abdominal tuck. Obvious abdominal distention may be present.
9. Massive fat deposits over thorax, spine and base of tail. Waist and abdominal tuck absent. Fat deposits on neck and limbs. Obvious abdominal distention.






too heavy

Purina trademarks are owned by Société des Produits Nestlé S.A. Any other marks are property of their respective owners. VET3693A-015
Printed in U.S.A.

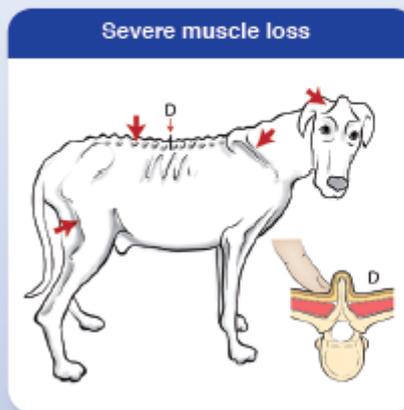
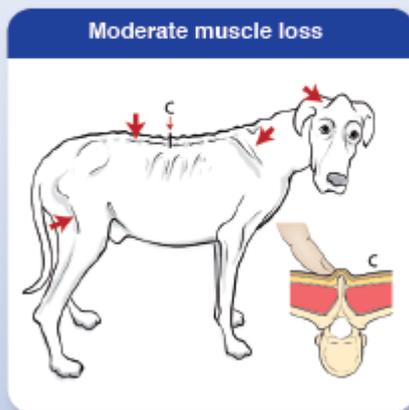
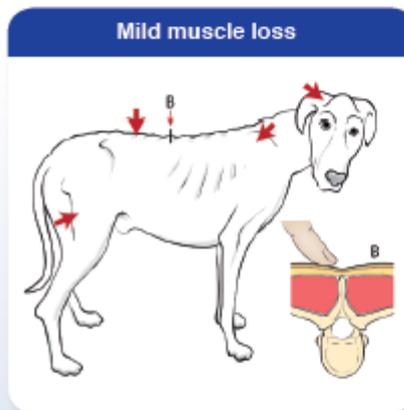
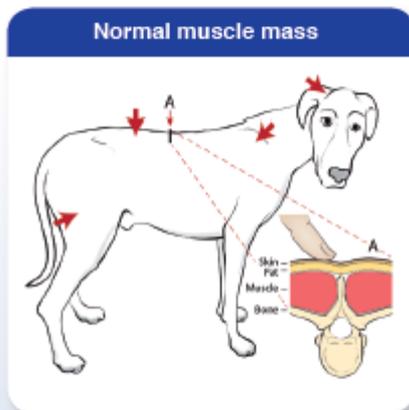


WSAVA
Global Nutrition
Committee



Muscle Condition Score

Muscle condition score is assessed by visualization and palpation of the spine, scapulae, skull, and wings of the ilia. Muscle loss is typically first noted in the epaxial muscles on each side of the spine; muscle loss at other sites can be more variable. Muscle condition score is graded as normal, mild loss, moderate loss, or severe loss. Note that animals can have significant muscle loss if they are overweight (body condition score > 5). Conversely, animals can have a low body condition score (< 4) but have minimal muscle loss. Therefore, assessing both body condition score and muscle condition score on every animal at every visit is important. Palpation is especially important when muscle loss is mild and in animals that are overweight. An example of each score is shown below.



Annexe 12 : Document de suivi en hospitalisation.

Hospitalisation post chimiothérapie

Date :/...../.....

L'animal doit être supplémenté en graines de chia pour le **repas du soir** seulement :

Oui Non

Si l'animal doit être supplémenté : faire tremper dosettes de graines de chia dans mL d'eau pendant 20 minutes, Mixer et ajouter à l'aliment.

Etiquette

	17h	22h	8h	12h
Repas distribué : préciser l'aliment donné					
Restes (si oui : préciser combien)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui :				
Promenade	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Score fécal / 7 / 7 / 7 / 7 / 7
Couleur des selles (Si anormale : décrire)	<input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Anormale :				
Vomissements	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui				
Remarques					