

## SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Revue bibliographique</b> .....	4
<b>I. Insuffisance rénale chronique</b> .....	4
I.1. Définition .....	4
<b>II. Insuffisance rénale chronique et risque cardiovasculaire</b> .....	5
<b>II.1. Dyslipidémie</b> .....	5
II.1.1. Métabolisme des lipides au cours de l'insuffisance rénale chronique.....	6
<b>II.2. Stress oxydant</b> .....	8
II.2.1. Conséquences moléculaires du stress oxydant.....	8
II.2.1.1. Peroxydation lipidique.....	10
II.2.1.2. Peroxydation protéique.....	13
II.2.1.3. Oxydation des acides nucléiques (altération de l'ADN).....	14
II.2.2. Défenses anti oxydantes.....	15
II.2.2.1. Antioxydants enzymatiques.....	15
II.2.2.2. Antioxydants non enzymatiques.....	16
II.2.3. Stress oxydant chez l'insuffisant rénal chronique.....	19
II.2.3.1. Rôle de l'urémie.....	20
II.2.3.2. Rôle de la dialyse.....	20
<b>II.3. Inflammation</b> .....	20
II.3.1. Rôle de la glycation.....	22
<b>III. Nutrition et Insuffisance rénale chronique</b> .....	22
III.1. Insuffisance rénale chronique et prise en charge nutritionnelle.....	23
III.2. Recommandations nutritionnelles de l'IRC .....	23
<b>IV. Acides gras polyinsaturés oméga 3</b> .....	26
V.1. Rôle fonctionnel des acides gras polyinsaturés oméga 3.....	26
V.2. Sources nutritionnelles des acides gras polyinsaturés oméga 3.....	30
V.3. Rapport Oméga 3 / Oméga 6.....	32
V.4. Intérêt de la supplémentation du régime alimentaire en oméga 3.....	32
V.5. Effet des acides gras polyinsaturés sur la dyslipidémie.....	34
V.6. Effet des acides gras polyinsaturés sur le stress oxydatif et l'inflammation .....	35
V.7. Insuffisance rénale chronique et acides gras polyinsaturés oméga 3.....	36
<b>Patients et méthodes</b> .....	37
<b>I. Patients</b> .....	37
I.2. Intervention nutritionnelle .....	38
I.3. Supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga 3.....	39
<b>II. Méthodes</b> .....	39
II.1. Enquête alimentaire .....	39
II.2. Prélèvements sanguins.....	40

<b>III. Analyses biochimiques</b> .....	40
<b>III.1 Analyse de l'urée et de la créatinine</b> .....	40
III.1.1 Analyse de l'urée .....	40
III.1.2 Analyse de la créatinine .....	40
<b>III.2 Analyse du profil lipidique</b> .....	41
III.2.1 Détermination des teneurs sériques en cholestérol total.....	41
III.2.2 Détermination des teneurs sériques en triglycérides.....	41
III.2.3 Détermination des teneurs sériques en phospholipides .....	41
III.2.4 Détermination des concentrations des apolipoprotéines AI et B .....	41
III.2.5 Séparation et analyse des différentes fractions de lipoprotéines.....	42
III.2.6 Analyse de la composition lipidique des VLDL, LDL, HDL <sub>2</sub> et HDL <sub>3</sub> .....	42
III.2.7 Analyse de la composition protéique des VLDL, LDL, HDL <sub>2</sub> et HDL <sub>3</sub> .....	42
<b>III.3 Analyse des marqueurs de l'inflammation</b> .....	42
III.3.1 Hémoglobine .....	42
III.3.2 Fibrinogène .....	45
III.3.3 Albumine .....	45
III.3.4 Protéine réactive C (CRP) .....	45
<b>III.4 Evaluation du statut redox</b> .....	45
III.4.1. Détermination de l'attaque radicalaire .....	45
III.4.1.1. Détermination de la peroxydation lipidique par l'analyse des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS).....	45
III.4.1.2. Détermination de la peroxydation protéique par l'analyse des carbonyles ....	46
III.4.2. Détermination de la défense antioxydante.....	46
III.4.2.1. Analyse de l'acide urique.....	46
III.4.2.2. Analyse de la bilirubine.....	47
III.4.2.3. Détermination de l'activité de la superoxyde dismutase .....	47
III.4.2.4. Détermination de l'activité de la glutathion réductase.....	48
III.4.2.5. Détermination de l'activité de la catalase sérique.....	48
<b>IV. Analyse statistique</b> .....	48
<b>Résultats</b> .....	49
<b>I. Consommation alimentaire au cours de la supplémentation en oméga 3 chez les patients IRC</b> .....	49
I.1. Apport énergétique total (AET) chez les patients traités et non traités .....	49
I.2. Répartition qualitative de la ration alimentaire chez les traités et les non traités.....	49
I.3. Répartition des aliments consommés par groupe d'aliments exprimée en g/j chez les patients traités et non traités.....	53

<b>II. Variation de la Fonction rénale et des paramètres lipidiques et apolipoprotéiques au cours de la supplémentation en oméga 3 chez les patients IRC.....</b>	<b>55</b>
II.1. Teneurs sériques en créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ), urée ( $\text{mmol/L}$ ) et filtration glomérulaire chez les patients traités et non traités.....	55
II.2. Teneurs sériques ( $\text{mmol/L}$ ) en triglycérides (TG) et cholestérol total (CT) chez les patients traités et non traités.....	56
II.3. Teneurs sériques ( $\text{g/L}$ ) en apo A1 et apo B chez les patients traités et non traités.....	56
II.4. Teneurs en protéines et lipides des lipoprotéines chez les patients traités et non traités.....	56
II.4.1 Composition des VLDL .....	56
II.4.2 Composition des LDL .....	59
II.4.3 Composition des HDL <sub>2</sub> .....	59
II.4.4 Composition des HDL <sub>3</sub> .....	62
II.5. Rapports d'athérogénéicité chez les patients traités et non traités.....	62
<b>III. Variation des marqueurs de l'inflammation au cours de la supplémentation en oméga 3 chez les patients IRC.....</b>	<b>66</b>
III.1. Teneurs sériques en hémoglobine ( $\text{g/dL}$ ) et fibrinogène ( $\text{g/L}$ ) chez les patients traités et non traités.....	66
III.2. Teneurs sériques en albumine ( $\text{g/L}$ ) chez les patients traités et non traités.....	66
III.3. Teneurs sériques en Protéine C Réactive (CRP) (exprimés en $\text{mg/L}$ ) chez les patients traités et non traités.....	66
<b>IV. Variation de la peroxydation lipidique et protéique au cours de la supplémentation en oméga 3 chez les patients IRC .....</b>	<b>68</b>
IV.1. Teneurs sériques en substances réagissant à l'acide thiobarbiturique (TBARS) chez les patients traités et non traités.....	68
IV.2. Teneurs sériques en carbonyles chez les patients traités et non traités.....	68
<b>V. Variation de la défense antioxydante au cours de la supplémentation en Oméga 3 chez les patients IRC .....</b>	<b>68</b>
V.1. Teneurs sériques en bilirubine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et en acide urique ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les patients traités et non traités.....	68
V.2. Variations de l'activité des enzymes antioxydantes ( $\text{UI. ml}^{-1}$ ) chez les patients traités et non traités .....	71
<b>Discussion .....</b>	<b>73</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>83</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>85</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>99</b>

## **ABBREVIATIONS**

AA: Acide Arachidonique  
AET: Apport Energétique Total  
AG : Acide Gras  
AGE: Advanced Glycation End products  
AGMI: Acides Gras Monoinsaturés  
AGPI: Acides Gras Polyinsaturés  
AGS: Acides Gras Saturés  
ALA: Alpha Linoléique Acid  
AOPP: Advanced Oxidation Protein Products  
Apo: Apolipoprotéine  
AR: Apports Recommandés  
CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein  
CRP: C - Reactive Protein  
CT: Cholestérol Total  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DHA: Docosahexaenoïc Acid  
EPA : Eicosapentaenoïc Acid  
ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peroxyde d'hydrogène  
HD: Hémodialyse  
HDL: High Density Lipoprotein  
IMC: Indice de masse corporelle  
IRC: Insuffisance Rénale Chronique  
LA: Linoléique Acid  
LCAT: Lécithine Cholestérol Acyl Transferase  
LDL: Low Density lipoprotein  
LH : Lipase Hépatique  
LPL: Lipoprotéine Lipase  
MCV : Maladie Cardiovasculaire  
MDA: Malonyldialdéhyde  
<sup>1</sup>O<sub>2</sub>: Oxygène singulet  
O<sub>2</sub><sup>°-</sup> : Anion superoxyde

OH°: Radical hydroxyle

PC: Poids Corporel

PL : Phospholipides

RH: Radical libre réduit

RL: Radical libre

RO°: Radical alcoxyle

RO<sub>2</sub>-°: Radical peroxy

ROOH: Radical hydroperoxy

SOD: Superoxyde Dismutase

TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances

TG: Triglycérides

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

3 : Oméga 3

6 : Oméga 6

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Nature et relations entre les principaux radicaux libres et espèces réactives de l'azote et de l'oxygène intervenant dans le phénomène de stress oxydant.....	9
<b>Figure 2 :</b> Principales étapes et produits de la peroxydation des lipides.....	11
<b>Figure 3 :</b> Système antioxydants enzymatiques.....	17
<b>Figure 4 :</b> Élimination des radicaux libres oxygénés et azotés et autres espèces réactives (défense primaire) dans les cellules de mammifères.....	18
<b>Figure 5 :</b> Structure caractéristique des acides gras indispensables.....	27
<b>Figure 6 :</b> Voie métabolique des 2 familles oméga 6 et oméga 3.....	29
<b>Figure 7 :</b> Séparation des différentes fractions de lipoprotéines.....	43
<b>Figure 8 :</b> Purification des différentes fractions de lipoprotéines.....	44
<b>Figure 9 :</b> Apport énergétique total (AET); exprimé en MJ/j; et sa répartition en protéines, lipides et glucides chez les patients traités et non traités.....	50
<b>Figure 10 :</b> Teneurs sériques (mmol/L) en triglycérides (TG) et cholestérol total (CT) chez les patients traités et non traités.....	57
<b>Figure 11 :</b> Teneurs sériques (g/L) en apo A1 et apo B chez les patients traités et non traités.....	58
<b>Figure 12 :</b> Composition des VLDL chez les patients traités et non traités.....	60
<b>Figure 13 :</b> Composition des LDL chez les patients traités et non traités.....	61
<b>Figure 14 :</b> Composition des HDL <sub>2</sub> chez les patients traités et non traités.....	63
<b>Figure 15 :</b> Composition des HDL <sub>3</sub> chez les patients traités et non traités.....	64
<b>Figure 16 :</b> Variation des marqueurs de l'inflammation en fonction de la supplémentation en oméga 3 chez l'IRC.....	67
<b>Figure 17 :</b> Variation des teneurs sériques en TBARS et carbonyles au cours de la supplémentation en oméga 3 chez l'IRC.....	69
<b>Figure 18 :</b> Teneurs sériques en bilirubine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et en acide urique ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les patients traités et non traités.....	70
<b>Figure 19 :</b> Variation de l'activité des enzymes antioxydantes (UI. $\text{ml}^{-1}$ ) chez les patients traités et non traités.....	72

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Sources nutritionnelles des acides gras polyinsaturés oméga 3.....	31
<b>Tableau II :</b> Caractéristiques des patients IRC.....	37
<b>Tableau III :</b> Composition de la ration alimentaire conseillée chez l'IRC avant dialyse.....	38
<b>Tableau IV :</b> Apport énergétique total (AET); exprimé en MJ/j; et sa répartition en protéines, lipides et glucides chez les patients traités et non traités.....	51
<b>Tableau V :</b> Répartition qualitative en protéines, lipides et glucides chez les patients traités et non traités.....	52
<b>Tableau VI :</b> Consommation des groupes d'aliments chez les patients traités et non traités...	54
<b>Tableau VII :</b> Teneurs sériques en créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ), en urée ( $\text{mmol/L}$ ) et filtration glomérulaire chez les patients traités et non traités.....	55
<b>Tableau VIII :</b> Rapports d'athérogénéicité chez les patients traités et non traités.....	65
<b>Tableau IX :</b> Teneurs en triglycérides exprimée en $\text{mmol/L}$ au niveau sérique et lipoprotéique chez les traités et les non traités.....	99
<b>Tableau X :</b> Teneurs en cholestérol exprimée en $\text{mmol/L}$ au niveau sérique et lipoprotéique chez les traités et les non traités.....	100
<b>Tableau XI :</b> Marqueurs de l'inflammation chez les traités et les non traités.....	101
<b>Tableau XII:</b> Peroxydation lipidique et protéique, chez les traités et les non traités.....	102
<b>Tableau XIII:</b> Teneurs sériques en bilirubine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et en acide urique ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les patients traités et non traités.....	102
<b>Tableau XIV :</b> Variation de l'activité des enzymes antioxydantes ( $\text{UI. ml}^{-1}$ ) chez les patients traités et non traités.....	103

# Introduction



L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels. L'altération de la fonction rénale atteint également les fonctions tubulaires et endocrines (sécrétion de rénine, de calcitriol, d'érythropoïétine). Le traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (IRC), par dialyse ou par transplantation rénale, s'impose lorsque la réduction de la valeur fonctionnelle rénale est telle qu'elle ne permet plus le maintien de l'homéostasie. On considère généralement qu'une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) au-dessous de 10 mL/min marque l'imminence du recours à la dialyse (**Jungers *et al*, 2001; Mignon, 2003; Maurizi-Balzan *et al*, 2005**).

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la première cause de morbidité et de mortalité au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Elles représentent environ 40 à 70% des décès dans les registres internationaux et cette mortalité persiste après transplantation rénale. Le risque de décès d'ischémie myocardique est environ 10 à 30 fois plus élevé que dans la population normale (**Qureshi *et al*, 2002; Madore, 2004**).

Les facteurs de risque athérogène déterminés dans la population générale sont retrouvés chez les patients IRC, auxquelles viennent s'ajouter des facteurs de risque spécifiques à l'urémie et à la mise en dialyse, ce qui expliquerait la prévalence de l'atteinte cardiovasculaire (CV) avant même le début du traitement de suppléance ainsi que la comorbidité présente au moment du début de dialyse, prédictive de la mortalité ultérieure du dialysé (**Jungers *et al*, 2003; González *et al*, 2006**).

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques à l'urémie chronique et responsables de l'athérome accéléré, la dyslipidémie, les phénomènes inflammatoires et le stress oxydant constituent des facteurs majeurs d'autant plus qu'ils sont étroitement associés à la genèse des complications cardiovasculaires chez l'IRC mais aussi à la malnutrition de ces patient (**Morena *et al*, 2002; Madore, 2004; González *et al*, 2006; Bargnoux *et al*, 2009; Mekki *et al*, 2002, 2003, 2009**).

L'existence d'un stress oxydant caractérisé par une production massive d'oxydants et un déficit chronique en antioxydants, est aujourd'hui prouvée chez l'IRC (**González *et al*, 2006; Sun-Hee Park *et al*, 2012**). Certaines études attribuent le stress oxydatif présent chez l'IRC à la malnutrition et l'hypoalbuminémie présents chez ces patients, alors que d'autres

incriminent l'état urémique en lui-même et certaines proposent une association de facteurs comorbides comme l'âge avancé des patients, le diabète, l'inflammation et les phénomènes infectieux (**Himmelfarb, 2005; Shidfar *et al*, 2008; Goi *et al*, 2009; Libetta *et al*, 2011**).

Les études de **Mekki *et al*** menées chez des patients IRC hémodialysés de l'ouest algérien ont montré la présence d'une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycémie et un taux de cholestérol-HDL<sub>2</sub> bas. L'hypertriglycémie chez ces patients était modérée (1 g/L vs 0,68g/L chez les témoins) comparée à son homologue occidentale (2,8 à 3 g/L) (**Mekki *et al*, 2002, 2003**).

Ces constatations ont amené à réexaminer les facteurs de risque d'atteinte cardiovasculaire présents chez l'IRC et à évaluer la possibilité d'un traitement préventif. Les récentes avancées en physiopathologie de l'IRC ont permis de souligner l'importance de la prise en charge diététique de cette maladie par des modulations nutritionnelles qui pourraient limiter ces risques athérogènes (**Sun-Hee Park *et al*, 2012**).

D'importants progrès ont été fait au cours des dernières années quant aux facteurs d'atteinte cardiovasculaire chez l'urémique et quant aux possibilités de leurs préventions. La cardioprotection apparaît désormais comme une des composantes essentielles du traitement de l'urémie chronique à tous les stades, notamment au stade pré-dialytique, où elle mérite aujourd'hui d'être considérée à l'égale de la néphroprotection dans les buts que s'assigne le traitement conservateur (**Jungers *et al*, 2001; Sun-Hee Park *et al*, 2012**).

Plusieurs études d'interventions nutritionnelles chez l'IRC ont montré que des régimes pauvres en lipides saturés et cholestérol, et enrichis en acides gras polyinsaturés (AGPI) et monoinsaturés (AGMI) contribueraient à augmenter le taux des HDL, à diminuer la triglycémie et le risque coronarien. Les oméga 3, et leurs métabolites actifs, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont considérés actuellement comme ayant un haut potentiel en matière de prévention des maladies cardiovasculaires (**Lee & Hiramatsu, 2011**).

Des études épidémiologiques réalisées, chez des patients ayant présentés divers pathologies cardiovasculaires ont montrées qu'un régime enrichi en AGPI de la série oméga 3, réduit significativement la mortalité cardiovasculaire (**Von Schacky *et al*, 2006; Yokoyama *et al*, 2007; Hauenschild *et al*, 2010; Lee & Hiramatsu, 2011**).

D'autre part, des études d'intervention nutritionnelle menées chez l'IRC ont montré que la supplémentation du régime alimentaire en d'oméga 3 entraîne une diminution de l'hypertriglycéridémie d'autant plus marquée que celle-ci est élevée (**Zampelas, 2005; Friedman *et al*, 2006; Kandasamy *et al*, 2008**).

Cette étude est un essai clinique, mené chez des patients IRC avant dialyse, afin d'évaluer l'effet d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga 3 sur la dyslipidémie, certains marqueurs de l'inflammation et le statut oxydant/antioxydant.

Avant de présenter nos résultats, nous faisons un rappel bibliographique sur la physiopathologie de l'IRC, les principes de sa prise en charge nutritionnelle ainsi que sur l'intérêt de la supplémentation en acides gras poly insaturés oméga 3.

# Revue bibliographique

## **I. Insuffisance rénale chronique (IRC)**

### **I.1. Définition**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une diminution de la filtration glomérulaire (FG), qui est secondaire à une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels. L'altération de la fonction rénale atteint également les fonctions tubulaires et endocrines (sécrétion de rénine, de calcitriol, et d'érythropoïétine).

L'insuffisance rénale est terminale pour une filtration glomérulaire (FG)  $< 10\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  au-dessous de laquelle la prolongation de la vie du patient nécessite l'initiation d'une épuration extra-rénale (EER) (**Pouteil-Noble, 2001; Maurizi-Balzan *et al*, 2005**).

L'IRC a pour conséquence une rétention des molécules azotées, source d'anomalies métaboliques nombreuses définissant « la toxicité urémique ». Ces conséquences se résument par une altération :

- Û Des régulations de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique à l'origine d'une acidose métabolique.
  
- Û Des fonctions endocrines, c'est-à-dire une modification de la sécrétion de la rénine, de l'érythropoïétine et de la vitamine D à l'origine d'une hypocalcémie et secondairement d'un état d'hyperparathyroïdie.

Les complications qui en résultent (anémie, surcharge hydrosodée, hypertension, dénutrition...etc.) jouent un rôle important dans la morbidité et la mortalité survenant chez l'insuffisant rénal chronique (**Hannedouche *et al*, 2001, 2007**).

La progression de l'insuffisance rénale vers la phase terminale peut prendre quelques jours ou plusieurs années, dépendamment du type de la néphropathie causale et de la sévérité de la maladie, elle est trop souvent découverte à un stade avancé. Ses conséquences viscérales sont alors multiples et compromettent le pronostic après la mise en route de l'épuration extra-rénale (EER) (**Baumelou, 2003; Maurizi-Balzan *et al*, 2005**).

## **II. Insuffisance rénale chronique et risque cardiovasculaire**

L'atteinte cardiovasculaire (CV) est aujourd'hui un sujet majeur de préoccupation, en raison de son retentissement sur la morbidité et la mortalité des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

L'importance des complications cardiovasculaire chez l'urémique tient au fait qu'elles constituent la principale cause de décès chez les dialysés, et que le taux de mortalité de ces patients, à âge égal, est très supérieur à celui observé dans la population générale. De plus, la prévalence de l'atteinte CV est très élevée avant même le début du traitement de suppléance et la comorbidité présente au moment de la mise en dialyse est prédictive de la mortalité ultérieure du dialysé. Ces constatations ont amené à réexaminer les facteurs de risque d'atteinte CV présents chez l'IRC et à évaluer les possibilités de traitements préventifs (**Jungers *et al*, 2003**).

### **II.1 Dyslipidémie**

La dyslipidémie constitue le facteur de risque majeur responsable de la genèse de complications cardiovasculaires chez l'IRC, elle est retrouvée chez 50 à 70% des patients atteints d'IRC et constitue un facteur de progression de la maladie (**Charriere *et al*, 2009**).

Elle se manifeste à un stade précoce de l'insuffisance rénale et accélère sa progression vers le stade terminal. Actuellement il est clairement établi que l'hypertriglycéridémie est un facteur important de complications cardiovasculaires chez l'insuffisant rénal. Elle est en rapport avec une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), de la lipase hépatique (LH) et des récepteurs aux VLDL (**Vaziri, 2006**).

Ces différentes anomalies ne sont qu'imparfaitement ou peu corrigées par les techniques de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (hémodialyse, dialyse péritonéale). Il a été démontré que la dialyse corrige une grande partie des anomalies métaboliques secondaires à l'IRC, mais elle n'a pas d'influence sur les troubles lipidiques (**Aparicio, 2000; Mekki *et al*, 2002; Mekki *et al*, 2004**).

En effet, l'étude de **Mekki *et al*, (2009)** menée sur 9 ans chez des patients IRC de l'ouest algérien, a montré que l'hémodialyse non seulement n'améliore pas la dyslipidémie générée par l'IRC mais elle aggrave certaines anomalies lipidiques comme l'hypertriglycéridémie, la diminution de l'activité des enzymes lipolytiques, l'augmentation de la masse des VLDL et l'altération de la composition des HDL, accentuant ainsi le risque cardiovasculaire.

L'héparinisation nécessitée par l'hémodialyse contribue à augmenter les troubles lipidiques, car l'héparine réduit l'activité des enzymes lipolytiques (**Näsström *et al*, 2004**).

De même que pour l'hémodialyse, la dialyse péritonéale chronique ambulatoire, ne corrige pas la dyslipidémie de l'IRC, une absorption excessive de glucose à partir du liquide de dialyse peut majorer la synthèse de triglycérides, en particulier chez les patients hypertriglycéridémiques (**Aparicio, 2000; Pagniez, 2000; Locatelli *et al*, 2001**).

### **II.1 .1 Métabolisme des lipides au cours de l'insuffisance rénale chronique**

Les anomalies du métabolisme des lipides et des lipoprotéines sont fréquemment observées au cours de l'IRC (**Chan *et al*, 2008; Harper *et al*, 2008**). Elles apparaissent précocement, leurs fréquences et leurs sévérités tendent à augmenter avec la progression de l'insuffisance rénale. Ces différentes anomalies ne sont qu'imparfaitement ou peu corrigées par les techniques de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (hémodialyse, dialyse péritonéale) (**Aparicio, 2000; Mekki *et al*, 2002; Mekki *et al*, 2003**).

Les anomalies lipidiques majeures se traduisent par une diminution des concentrations sériques en cholestérol-HDL et une augmentation de celles des triglycérides. Le cholestérol total et le cholestérol-LDL peuvent être à des concentrations élevées, basses ou normales (**Locatelli *et al*, 2001; Quaschnig *et al*, 2001; Mekki *et al*, 2003**). Ces anomalies lipidiques s'accroissent avec la progression de l'IRC et le traitement dialytique, pouvant entraîner une hypercholestérolémie.

Le profil des apolipoprotéines (apo) est modifié avec une diminution du rapport apo AI/B. De plus, l'augmentation des concentrations plasmatiques de Lp (a) constitue un facteur de risque indépendant de maladie coronarienne, y compris chez les patients traités par hémodialyse (**Locatelli *et al*, 2001; Quaschnig *et al*, 2001, Mekki *et al*, 2004**).

La cholestérolémie est généralement normale mais elle peut être élevée notamment chez les patients ayant une hypertriglycéridémie importante. L'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) est diminuée du fait de la conjonction de plusieurs mécanismes parmi lesquels la résistance à l'insuline, l'hyperparathyroïdie secondaire, la présence d'inhibiteurs circulants dans le plasma urémique c'est à dire un rapport apo CII/apo CIII diminué (**Mekki *et al*, 2009**).

Les enzymes lipolytiques, la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) et la triglycéride lipase hépatique (LH), ont également une activité réduite chez les urémiques, contribuant aux anomalies du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (**Aparicio, 2000; Pagniez, 2000; Mekki *et al*, 2009**).

La réduction de l'activité de la LPL est associée à une augmentation au niveau des VLDL, des teneurs en phospholipides (PL), cholestérol libre (CL) et esters de cholestérol (EC). Ce déficit de catabolisme des VLDL chez les IRC a pour conséquence une diminution des teneurs en apolipoprotéines, phospholipides des LDL et leur enrichissement en cholestérol libre et esters de cholestérol (**Mekki *et al*, 2009**).

Une autre caractéristique qualitative de l'urémie est l'apparition des LDL petites et denses. Il existe une corrélation inverse entre la taille moyenne des LDL et le taux des triglycérides. En effet, en présence d'hypertriglycéridémie et d'un excès en VLDL, des échanges lipidiques s'effectuent entre ces particules et les LDL qui s'enrichissent en triglycérides par le biais de la protéine de transfert d'esters de cholestérol (CETP) et diminuent de taille (**Alabakovska *et al*, 2002; Charriere *et al*, 2009**). Les LDL petites et denses ont la capacité de s'infiltrer facilement à travers la paroi artérielle.

De même, le métabolisme des lipoprotéines de haute densité « HDL » est altéré au cours de l'urémie par la diminution de l'activité de la protéine de transfert d'esters de cholestérol (CETP) ou celle de la lécithine cholestérol acyl-transférase (LCAT) (**Mekki *et al*, 2002**), qui est l'enzyme majeure responsable de l'estérification du cholestérol libre, et ainsi du transport inverse du cholestérol via les HDL vers le foie. Il a été montré que la diminution de l'activité de la LCAT est corrélée à la durée de dialyse (**Mekki *et al*, 2004**). Ceci peut être expliqué par la diminution dans la circulation de son co-facteur activateur essentiel l'apolipoprotéine AI (apo AI), et la diminution de la teneur des HDL<sub>3</sub> en phospholipides qui provoque une baisse du cholestérol-HDL<sub>2</sub>. La LCAT convertie le cholestérol non estérifié des HDL<sub>3</sub> vers des esters de cholestérol des HDL<sub>2</sub> (**Mekki *et al*, 2004; Mekki *et al*, 2009**).



## II.2 Stress oxydant

L'IRC est une source de stress oxydant, par production excessive de radicaux libres oxygénés impliqués dans le développement des lésions d'athérosclérose et du dysfonctionnement endothéliale. De plus, le stress oxydant est probablement impliqué dans les complications à long cours du dialysé que sont l'anémie, l'amylose, la malnutrition et les maladies cardiovasculaires (**Morena *et al*, 2002; Charriere *et al*, 2009**).

### II.2.1 Conséquences moléculaires du stress oxydant

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre d'une part, les molécules pro-oxydantes (et en particulier les espèces radicalaires réactives dérivées de l'oxygène (ERO) telles que le radical hydroxyle  $\text{OH}^\circ$  ou l'anion superoxyde  $\text{O}_2^{-\circ}$ ) et d'autre part, les espèces antioxydantes représentées par :

- Ø les enzymes : catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase ;
- Ø les vitamines E et C ;
- Ø divers antioxydants : caroténoïdes (bêta-carotène, lycopène, etc.), les polyphénols...

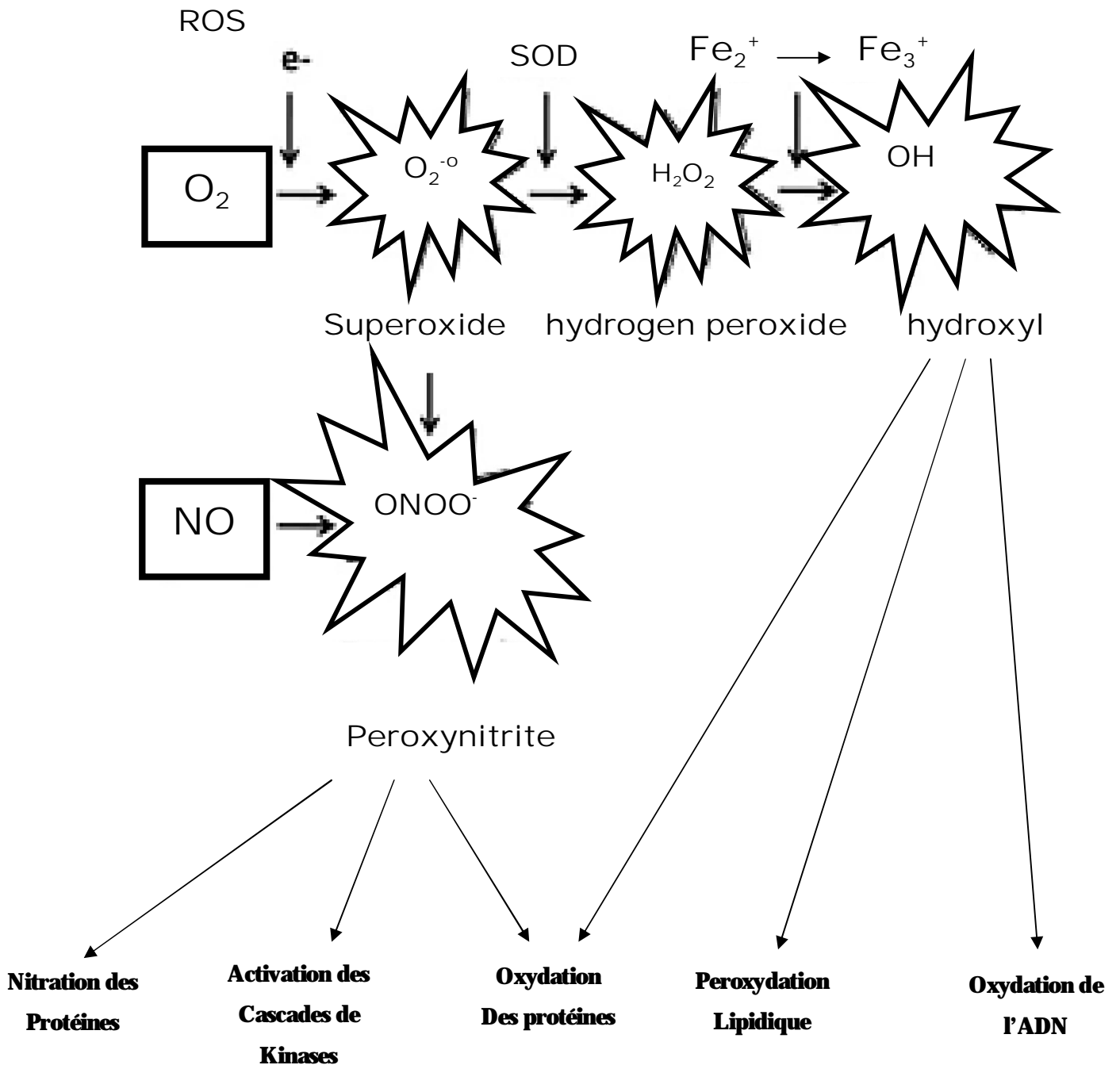
(**Betteridge, 2000; Morena *et al*, 2002**).

Trois principales familles d'oxydants sont à l'origine de nombreux effets biologiques :

- Ø les espèces réactives de l'oxygène (ERO);
- Ø les oxydants chlorés;
- Ø les espèces réactives de l'azote (ERN).

La rupture de l'équilibre de la balance prooxydants/ antioxydants, lourde de conséquence, peut avoir de multiples origines:

- les radicaux libres primaires qui dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron ( $\text{O}_2^{-\circ}$  : anion superoxyde,  $\text{OH}^\circ$  : radical hydroxyle) ou de l'azote tel le monoxyde d'azote  $\text{NO}^\circ$ ; et les radicaux libres secondaires qui résultent des réactions des radicaux primaires sur des composés biochimiques de la cellule (**Yoshikawa *et al*, 2000; Favier., 2003**) (**Figure1**).
- d'autres espèces réactives à l'oxygène (ERO) englobent des molécules non radicalaires appelées précurseurs de radicaux libres, parmi eux:  $^1\text{O}_2$ : oxygène singulet,  $\text{H}_2\text{O}_2$ : peroxyde d'hydrogène, ONOO : peroxydinitrite. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs sont souvent appelés espèces réactives de l'oxygène (**Favier, 2003; Codoner- Franch *et al*, 2011**) (**Figure 1**).



**Figure 1.** Nature et relations entre les principaux radicaux libres et espèces réactives de l'azote et de l'oxygène intervenant dans le phénomène de stress oxydant (Favier, 2003; Codoner-Franch *et al.*, 2011).

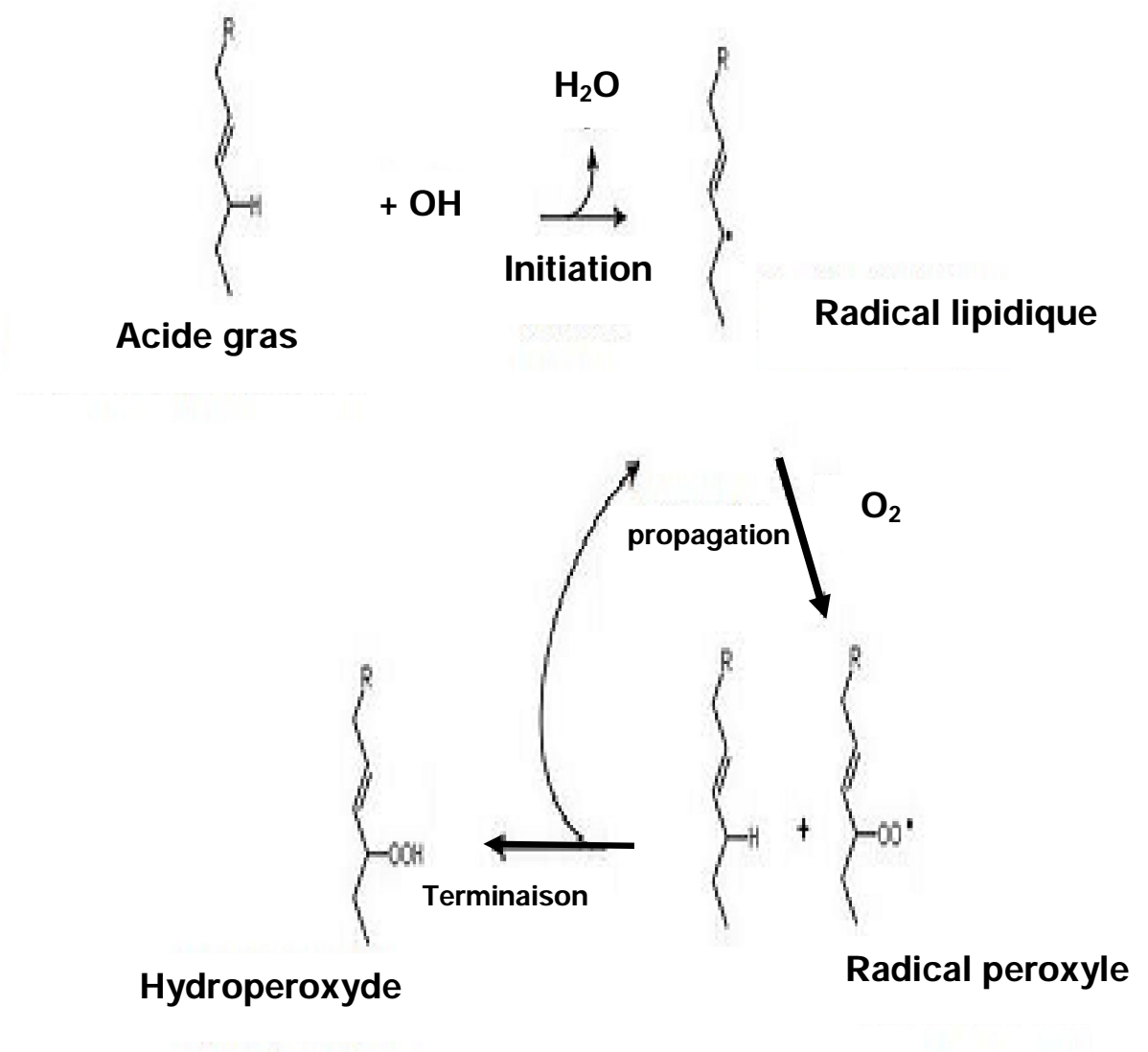
Les radicaux libres remplissent de très nombreuses fonctions utiles, ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, dans le cycle cellulaire, la différenciation cellulaire, la régulation de la dilatation capillaire, la régulation des gènes par contrôle redox des gènes et à la stimulation de certains récepteurs membranaires **(Favier, 2003)**.

L'IRC est une source de stress oxydant, par production excessive d'espèces réactives à l'oxygène (ERO). Les ERO sont impliquées précocement dans le développement des lésions d'athérosclérose et de la dysfonction endothéliale **(Singh, 2006)**. L'utilisation d'antioxydants (vitamine E) semble bénéfique en terme de néphroprotection **(Boaz *et al*, 2000)**.

### **II.2.1.1 Peroxydation lipidique (Figure 2)**

La peroxydation lipidique est une conséquence du stress oxydant et aussi un relais pour sa propagation. La peroxydation lipidique est un phénomène général qui se produit dès la présence de l'oxygène **(Guichardant *et al*, 2006)**. Tous les lipides contenant des acides gras insaturés quelle que soit leur origine (huiles végétales, huiles de poissons, graisses animales, membranes cellulaires, lipoprotéines) sont concernés **(Cillard *et al*, 2006)**. Les membranes cellulaires sont particulièrement riches en acides gras polyinsaturés (30 à 50%) présents dans les phospholipides, les sphingolipides, les cardiolipines. La peroxydation des membranes altère leur fonctionnalité (modification de la perméabilité, de la fluidité et perte d'activité enzymatique,...). L'oxydation des cardiolipines de la mitochondrie est un facteur déterminant dans le déclenchement de l'apoptose des cellules **(Nakagawa, 2004)**.

Le dommage oxydatif provoque des changements dans la structure des lipoprotéines de faible densité (low density lipoproteins ou LDL) qui sont riches en acides gras polyinsaturés. La peroxydation induite dans les LDL par les ERO provoque la formation d'aldéhydes (Malonyldialdéhyde « MDA » et l'hydroxynonéal «HNE ») qui peuvent à leur tour oxyder les LDL. Ces LDL modifiées sont reconnues par les macrophages au sein desquels elles s'accumulent en formant des cellules spumeuses (foam cells). En s'accumulant dans l'espace interstitiel, ces cellules contribuent au développement de l'athérosclérose **(Cillard *et al*, 2006) (Figure2)**.



**Figure 2 :** Principales étapes et produits de la peroxydation des lipides (Harold, 2002).

L'auto oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) par l'oxygène à l'état fondamental ( $O_2$ ) est une réaction en chaîne qui se déroule en trois étapes :

**Initiation** : induite par des radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles ( $OH^\circ$ ) et hydroperoxydes ( $HOO^\circ$ ) ainsi que les radicaux lipidiques tels que les alcoxydes ( $LO^\circ$ ) et peroxydes ( $LOO^\circ$ ). La réaction consiste à arracher un atome d'hydrogène sur un carbone situé entre deux doubles liaisons, laissant un électron non apparié. L'acide gras subit alors une suite de réaménagement des doubles liaisons lui permettant de se stabiliser; il se produit alors un radical alkyle (diène conjugué).

**Propagation** : le radical alkyle réagit rapidement avec l'oxygène donnant ainsi un autre radical peroxyde. Ce dernier peut à son tour arracher un hydrogène d'une autre molécule d'acide gras adjacente, créant ainsi une réaction en chaîne (**Michel *et al.*, 2008**).

**Terminaison** : après avoir atteint une vitesse maximale d'oxydation, celle-ci diminue par combinaison des radicaux lipidiques pour donner des aldéhydes non radicalaires tel que le MDA (**Michel *et al.*, 2008**). Parmi les marqueurs de la peroxydation lipidique, les produits primaires comme les hydroperoxydes, ou les produits secondaires terminaux comme le malondialdéhyde (MDA) sont mesurables dans les liquides biologiques (**Walter *et al.*, 2008**).

Les hydroperoxydes formés sont toxiques pour les cellules. Ils sont normalement réduits par une glutathion peroxydase en acides gras monohydroxylés. Il en résulte un accroissement de la durée de vie de ces hydroperoxydes qui sont instables et se dégradent en de nombreux produits tels que les alcanes, les aldéhydes (MDA et 4-hydroxynonéal : 4HNE) (**Cillard *et al.*, 2006**). La décomposition des hydroperoxydes entraîne aussi la formation de nouveaux radicaux libres qui provoquent l'oxydation des biomolécules de la cellule (**Cillard *et al.*, 2006**).

L'augmentation de la concentration plasmatique en hydroperoxydes lipidiques totaux est un facteur prédictif de la survenue d'accidents cardiovasculaires non mortels chez les patients coronariens stables (**Walter *et al.*, 2008**). Ils sont indépendants des facteurs de risque traditionnels et des marqueurs de l'inflammation et constituent un témoin de la phase chronique des maladies coronariennes et leur élévation est un signe de la stabilité de la plaque d'athérome (**Walter *et al.*, 2008**).

Le malonyldialdéhyde (MDA) est un produit de décomposition oxydative de lipides insaturés, comme produit secondaire du métabolisme de l'acide arachidonique. L'excès de MDA produit dans un tissu peut se combiner aux groupements aminés libres des protéines (essentiellement les résidus lysines), conduisant à la formation de produits d'addition susceptibles d'altérer les propriétés biologiques des protéines concernées. En outre, les protéines modifiées par le MDA sont immunogènes et peuvent conduire à la formation d'anticorps dirigés en particuliers contre les résidus lysines modifiés par le MDA, comme il en a déjà été détecté chez l'homme, notamment en association avec les MCV (**Stocker *et al.*, 2004**).

### **II.2.1.2 Peroxydation protéique**

Les protéines subissent des modifications au cours du stress oxydant soit sous l'action des radicaux libres oxygénés soit en présence de métaux de transition. Il s'ensuit plusieurs types de modifications : fragmentation de la protéine, oxydation des chaînes latérales des amino-acides et formation de liaisons croisées entre deux protéines. D'autres modifications peuvent apparaître dues à la glyco-oxydation et à la lipo-oxydation (**Boulangier *et al.*, 2007**). La glyco-oxydation concerne les modifications de protéines pour lesquelles des réactions d'oxydation sont associées à la glycation. La lipo-oxydation caractérise les modifications des protéines par des composés issus de la peroxydation lipidique comme le 4-hydroxynonéal et le dialdéhyde malonique (**Davies, 2001; Favier, 2003**).

L'oxydation des protéines et des chaînes latérales de certains amino-acides, la glyco-oxydation et la lipo-oxydation peuvent donner naissance à des composés carbonylés ou dicarbonylés; tels que la carboxyméthyllysine (CML) et la carboxyméthyléthanolamine (CME) pour les premiers composés et la pentosidine et la méthylglyoxal Lysine Dimère (MOLD) pour les seconds composés (**Davies, 2001; Favier, 2003; Gillery, 2006**).

Les produits de glycation avancée (Advanced Glycation End products ou AGE ou produits de Maillard) habituellement associés au diabète sont élevés dans le plasma des IRC indépendamment du niveau de la glycémie (**Kaysen, 2000; Gillery, 2001**).

Ces substances proviennent de la réaction du glucose et d'autres hydrates de carbone avec les protéines, plus spécifiquement avec la lysine, par glycation non enzymatique et oxydation (glycoxydation) (**Singh *et al.*, 2001; Miyata *et al.*, 2001; Takeuchi *et al.*, 2004**).

L'oxydation des phospholipides membranaires engendre la carboxyméthyl-éthanolamine (CME). Au cours de l'insuffisance rénale, on observe une importante accumulation de ces composés dans l'organisme, liée au défaut d'élimination par le rein, ce qui favorise l'hypothèse d'un stress carbonyle délétère (**Miyata *et al*, 2001**). Les AGE (**A**dvanced **G**lycation **E**nd-products) ont une capacité de se fixer à des protéines membranaires spécifiques appelées récepteurs des AGE (RAGE) (ou encore récepteurs scavengers de classe A et B) capables d'internaliser les AGE, notamment dans les monocytes/macrophages, et pourraient donc intervenir dans la fixation des LDL glycoxydés (**Singh *et al*, 2001**).

La fixation des AGE sur le récepteur RAGE à la surface de nombreuses cellules telles que les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les lymphocytes, les monocytes, les polynucléaires et les neurones déclenche une signalisation entraînant un stress oxydant intracellulaire et l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire. La glutamine synthétase est l'une des protéines les plus sensibles à l'oxydation, ainsi que le collagène qui en se fragmentant, sous l'effet des radicaux libres, génère des lésions tissulaires qui apparaissent au cours des phénomènes inflammatoires (**Favier, 2003**).

### **II.2.1.3 Oxydation des acides nucléiques (altération de l'ADN)**

Bien que l'ADN soit la mémoire de toutes les compositions biochimiques des êtres vivants, c'est une molécule très sensible à l'attaque radicalaire pendant l'exposition d'un individu aux rayons électromagnétiques, ultraviolets ou rayons X (**Cadet *et al*, 2002; Hourigan, 2010**).

L'attaque des radicaux libres de l'oxygène est en effet à l'origine de cassures ou d'anomalies chromosomiques susceptibles de favoriser la cancérogénèse et le vieillissement tissulaire. Le stress oxydant a également des répercussions sur l'ADN mitochondriale, en particulier si la proportion des glutathions oxydés est importante. Par ailleurs, le peroxyde d'hydrogène peut provoquer la dégradation de l'ARN mitochondrial (**Neuzil, 2002; Hourigan, 2010**).

## II.2.2. Défenses antioxydantes

Pour se protéger des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défenses qui coopèrent ensemble dans la cellule pour réguler la production des ERO. Un antioxydant peut être défini comme étant une substance qui, présente à de faibles concentrations par rapport à un substrat, peut significativement retarder ou inhiber l'oxydation de ce substrat. Les défenses antioxydantes de notre organisme sont composés de :

- Ø protéines à activité enzymatique (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, glutathion reductase, catalase) dont le rôle consiste à dégrader les substrats oxydés. En offrant un électron, elles stabilisent les radicaux libres et les empêchent d'altérer les composants cellulaires.
- Ø Molécules anti oxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, vitamine A, C et E, caroténoïdes, ubiquinone).
- Ø Oligo-éléments (sélénium, zinc) et des protéines qui empêchent le fer de déclencher une production d'ERO.

### II.2.2.1. Antioxydants enzymatiques (Figure 3)

Ces antioxydants représentent un système de défense primaire composé d'enzymes et de substances antioxydantes, qui ont comme fonction d'empêcher l'initiation ou la propagation des réactions radicalaires, elles englobent :

#### A. Superoxyde dismutase (SOD)

Elle assure la première ligne de défense contre le stress oxydant en diminuant la durée de vie de l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot -}$  par une réaction de dismutation, qui est la première espèce toxique formée à partir de l'oxygène. Elle produit de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène chaque réaction consomme deux molécules d'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène est ensuite rapidement catabolisé par la catalase et les peroxydases en dioxygène et en molécule d'eau (**Chapelle *et al.*, 2000**).



Il existe trois types de SOD: la (CuZnSOD), localisée dans le cytosol des cellules eucaryotes et dans les globules rouges; une SOD contenant du manganèse (MnSOD), située dans les mitochondries et une SOD à activité extracellulaire (EC-SOD) située dans le plasma et les poumons humains. Un autre rôle de la SOD est de régénérer la vitamine C (**Codoner-Franch *et al.*, 2011**).

#### B. **Catalase**

Elle transforme le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en simple molécule d'eau (**Borg & Reeber., 2008**). Elle est principalement présente dans les peroxysomes de diverses cellules, dans les plaquettes et le stroma des érythrocytes (**Codoner-Franch *et al.*, 2011**).

#### C. **Glutathion peroxydase (GSH-Px)**

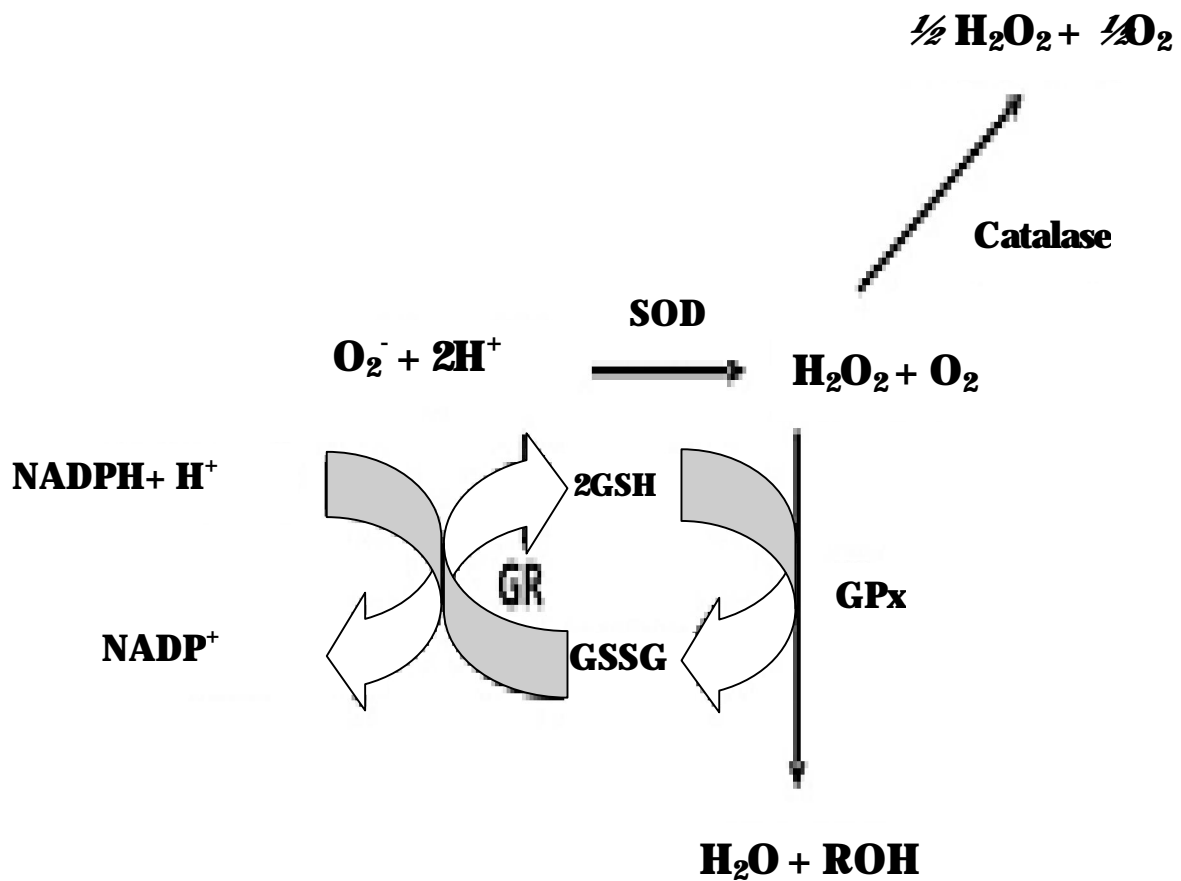
Elle détruit le peroxyde d'hydrogène mais aussi tous les peroxydes lipidiques ROOH (où R représente un acide gras polyinsaturé). Il s'agit d'une sélénoenzyme (Se-GPx) utilisant le glutathion réduit (GSH) comme cofacteur et localisée dans le cytosol et les mitochondries des cellules (**Codoner-Franch *et al.*, 2011**).

#### D. **Glutathion réductase (GSH-R)**

Elle catalyse la réaction de disulfure de glutathion avec le NADH (ou NADPH), formant deux glutathiones et du  $NAD^+$  (ou  $NADP^+$ ); impliqué dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction; une carence peut provoquer une hémolyse avec un stress oxydatif (**Codoner-Franch *et al.*, 2011**).

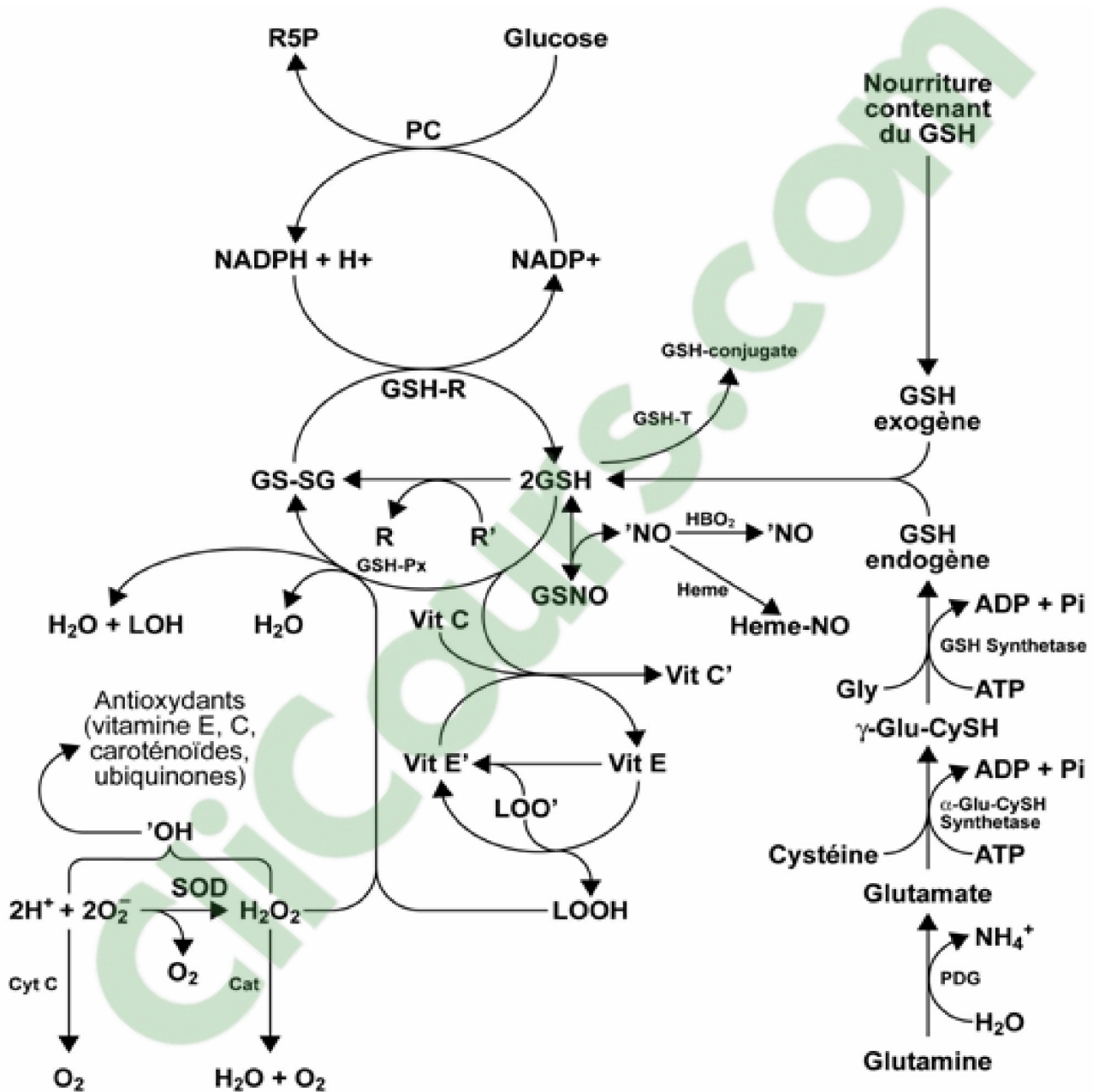
### **II.2.2.2. Antioxydants non enzymatiques (Figure 4)**

Le fer sous sa forme libre joue, en tant qu'élément catalyseur, un rôle prépondérant dans l'initiation et l'entretien des réactions radicalaires. La transferrine et la ferritine, protéines de stockage et de transport du fer, maintiennent ce métal dans un état inactif. Les molécules antioxydantes ou piègeurs (scavengers) réagissent directement avec les radicaux libres pour former des dérivés oxydés. Ainsi, le glutathion (GSH) réagit avec le radical  $OH\bullet$  pour former du glutathion oxydé (GSSG) via la formation d'un radical thyl ( $GS\bullet$ ) intermédiaire.



**Figure 3 :** Systèmes antioxydants enzymatiques (**Codoner-Franch et al, 2011**).

Le peroxyde hydrogène est produit par dismutation du superoxyde puis dégradé par la catalase et la glutathion peroxydase. La glutathion réduites GSH (donneur d'hydrogène) est convertie en glutathion oxydé GSSG. La régénération du GSH est produite par la glutathion réductase.



**Figure 4.** Élimination des radicaux libres oxygénés et azotés et autres espèces réactives (défense primaire) dans les cellules de mammifères (Demers *et al.*, 2000).

L'acide urique, la bilirubine, le glucose, les protéines à groupement thiols (SH), la provitamine A ( $\beta$ -carotène) et les vitamines C (acide ascorbique), E ( -tocophérol) et Q (coenzyme Q-10 ou ubiquinone) sont aussi des molécules antioxydantes.

Par son caractère hydrophobe, la vitamine E peut s'insérer au sein de la membrane biologique où elle agit en empêchant la propagation de chaînes radicalaires d'origine lipidique. Outre ses propriétés antioxydantes, la coenzyme Q-10, principalement concentrée dans les mitochondries, est un élément indispensable dans la chaîne de production d'énergie des cellules (**Bonnefont-Rousselot *et al*, 2003**).

Ces substances antioxydantes peuvent agir en synergie dans leur lutte contre les radicaux libres.

### **II.2.3. Stress oxydant chez l'insuffisant rénal chronique**

Un ensemble de travaux suggèrent que les patients atteints d'IRC subissent des modifications délétères de la structure des protéines et des lipides secondaires à la perte des défenses antioxydantes, à l'augmentation du stress oxydatif ou à d'autres modifications post synthétiques de la structure des protéines produites par glycation ou carbamylation (**Kaysen, 2000; Morena *et al*, 2000; Miyata *et al*, 2000; Descamps-Latscha, 2003**).

Par ailleurs, plusieurs travaux ont mis en évidence au cours de l'hémodialyse une élévation des marqueurs de la peroxydation lipidique, en particulier des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS pour Thiobarbituric Acid Reactive Substances). De plus, plusieurs marqueurs spécifiques de la peroxydation des acides gras polyinsaturés ont été identifiés chez l'IRC tels que le 4-hydroxynonéal, spécifique de la famille (n-6) (**Miyata *et al*, 2000**), ou les isoprostanes, spécifiques de l'acide arachidonique (**Handelman *et al*, 2001**). Cette peroxydation lipidique est associée à une susceptibilité accrue des LDL à l'oxydation (**Morena *et al*, 2000**).

L'étude de **Stenvinkel & Alvestrand, (2002)** chez des IRC pré-dialytiques a montré que la diminution des phospholipides érythrocytaires était plus importante chez ceux atteints de malnutrition. Ces observations ne permettent pas de distinguer clairement si l'altération oxydative est la conséquence de causes nutritionnelles ou de l'inflammation, mais elles suggèrent certainement qu'il existe une relation entre inflammation et stress oxydatif.

### **II.2.3.1. Rôle de l'urémie**

L'urémie comporte une altération complexe et majeure de la production des ERO. Les polynucléaires neutrophiles de sujets IRC sont à l'état basal, dans un état de pré-activation constante pour la production d'anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ ) par la poussée respiratoire. De plus, certaines toxines urémiques ont une activité prooxydante (**Rutkowski *et al*, 2006**).

### **II.2.3.2. Rôle de la dialyse**

Le stress oxydant observé chez les patients dialysés relève, d'une part, des troubles métaboliques associés à l'urémie et, d'autre part, de la dialyse elle-même. En effet, chaque séance de dialyse génère la production d'oxydants chez des sujets ayant un déficit en anti oxydant (**Descamps-Latscha *et al*, 200**; **Locatelli *et al*, 2003**).

Les modalités d'épuration extra-rénale sont des techniques non sélectives qui éliminent les solutés en fonction de leur poids moléculaire, du coefficient de tamisage de la membrane et de la capacité d'adsorption de certaines protéines à la surface de la membrane. De ce fait, la dialyse et plus particulièrement les modalités d'épurations extra-rénales utilisant des membranes hautement perméables permettent une épuration des toxines urémiques mais favorisent également la perte d'autres molécules essentielles, en particulier les antioxydants. (**Morena *et al*, 2002**; **Mekki *et al*, 2010**).

## **II.3. Inflammation**

L'inflammation est de plus en plus reconnue comme une cause importante de mortalité chez l'IRC et peut être même la principale cause de l'hypo-albuminémie chez les patients dialysés, elle existe dès le stade d'insuffisance rénale modérée, participant ainsi au déclin de la fonction rénale (**Stenvinkel *et al*, 2000**, **Qureshi *et al*, 2002**; **Thijssen *et al*, 2007**; **Sun-Hee Park *et al*, 2012**).

Les causes de l'inflammation sont multifactorielles. Le stress oxydant est une composante majeure de l'inflammation (**Ward *et al*, 2003**; **Himmelfarb, 2005**; **Codoner-Franch *et al*, 2011**).

Chez l'IRC, l'inflammation s'aggrave avec le déclin de la fonction rénale, et persiste même après l'initiation de la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) (**Pupim *et al*, 2004**; **Guebre-Egziabher *et al*, 2009**).

Il est actuellement admis qu'elle joue un rôle dans la forte prévalence de dénutrition constatée chez ces patients. En effet, les marqueurs d'inflammation sont significativement corrélés avec les marqueurs de dénutrition tels que l'albumine et la perte de poids. Elle est également en partie responsable de l'anorexie, de la diminution de la synthèse protéique et de l'augmentation du catabolisme protéique (**Cheung *et al*, 2010**).

L'effet de l'inflammation sur la composition des protéines plasmatiques est la conséquence de la réponse de sa phase aiguë, où certaines protéines ont un taux de synthèse élevé (la protéine C réactive (CRP), une protéine associée à la formation de l'amylose secondaire, la protéine amyloïde sérique A (SAA), le fibrinogène, des membres de la cascade du complément et la protéine porteuse du cuivre, ou céruléoplasmine), tandis que d'autres protéines ont une synthèse diminuée (comprennent l'albumine, la pré-albumine, la transferrine et l'apolipoprotéine AI) (**Kaysen, 2000; Guebre-Egziabher *et al*, 2004; Cheung *et al*, 2010**).

La CRP et l'interleukine 6 (IL-6) sont associées à une mortalité globale et cardio-vasculaire plus élevée dans la population générale ainsi que chez les insuffisants rénaux non encore dialysés, hémodialysés et en dialyse péritonéale, notamment par une athérosclérose accélérée. Ainsi 30 à 50 % des patients insuffisants rénaux présentent une CRP élevée; chez les patients en dialyse péritonéale, la CRP est un facteur prédictif d'infarctus du myocarde non mortel chez les patients hémodialysés, elle est significativement corrélée au nombre de plaques d'athérosclérose carotidienne (**Soriano *et al* 2007; Guebre-Egziabher *et al*, 2009**). Il est probable que la production excessive de cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL-6 et de Tumor necrosis factor alpha (TNF- ) contribue à l'altération de la cellule endothéliale (**Barreto *et al*, 2010**).

D'autre part, l'interaction entre l'inflammation aiguë et la structure des lipoprotéines, spécifiquement la structure des HDL, serait le lien entre la maladie vasculaire accélérée et l'inflammation chez les urémiques. L'inflammation par elle-même, peut oxyder directement les lipoprotéines, outre le fait qu'elle réduit les mécanismes de défense potentiels contre l'oxydation des lipoprotéines (**Kaysen, 2000**).

L'état inflammatoire chronique du patient hémodialysé est responsable du remodelage des HDL suite à la substitution de l'apo AI par l'apolipoprotéine sérique amyloïde A (Lp a) (**Navab *et al*, 2005**) et au déclenchement de la transcription de certains gènes codant pour plusieurs protéines telles que la céruléoplasmine qui peut à la fois oxyder les HDL et les LDL, les HDL ne peuvent donc remplir leur fonction anti-athérogène via le transport inverse du cholestérol (**Kaysen, 2000**).

### **II.3.1. Rôle de la glycation**

Des produits de glycation avancée (Advanced Glycation End-products : AGE), habituellement associés au diabète, sont élevés dans le plasma des IRC indépendamment du niveau de la glycémie. Ces substances proviennent de la réaction du glucose et d'autres hydrates de carbone avec les protéines, plus spécifiquement avec la lysine, par glycation non enzymatique et oxydation (glycoxydation) des protéines. Le rein joue normalement un rôle important dans le métabolisme des AGE, qui y subissent une filtration glomérulaire suivie d'une captation par les cellules tubulaires ou ils sont métabolisés (**Apostolov *et al.*, 2012**).

De même, les produits d'oxydation avancée des protéines (Advanced Oxidation Protein Products : AOPP) identifiés dans le plasma des sujets urémiques avant le stade de la dialyse, sont étroitement corrélés aux AGE (**Miyata *et al.*, 2000**) et pourraient constituer une nouvelle famille de toxines urémiques et / ou de médiateurs de l'inflammation (**Descamps-Latscha, 2003**).

Les AGE peuvent jouer un rôle en activant les cellules mononuclées, déclenchant ainsi directement une réponse inflammatoire, cette dernière, peut réciproquement jouer un rôle dans la production des AGE (**Apostolov *et al.*, 2012**).

### **III. Nutrition et insuffisance rénale chronique**

L'altération du rôle métabolique du rein est responsable d'anomalies métaboliques concernant les protides, les glucides et les lipides et auxquels s'ajoutent des anomalies spécifiques à la dialyse. L'état nutritionnel de l'insuffisant rénal se constitue dès le stade pré dialytique parallèlement à l'aggravation de la fonction rénale pour apparaître au premier plan lors de l'insuffisance rénale terminale traitée par épuration extra-rénale (**Cano, 2005**).

L'état nutritionnel du patient IRC dépend de la néphropathie causale, des antécédents de traitement immuno-suppresseur, de l'état inflammatoire, de l'équilibre acido-basique, des maladies intercurrentes, de l'âge et du suivi néphrologique et diététique (**Cleaud & Arkouche, 2000**).

L'anorexie constitue la cause principale de la dénutrition. Les apports énergétiques sont souvent comparativement plus réduits que ne le sont les apports protidiques. Cette anorexie s'aggrave avec le déclin de la fonction rénale et peut être provoquée par l'accumulation de toxines urémiques, la présence de facteurs co-morbides (diabète), les troubles digestifs, les complications aiguës nécessitant souvent une hospitalisation (chirurgie, infection) et des facteurs socio-économiques défavorables (**Avignon *et al.*, 2001; Cano, 2005**).

Par ailleurs, l'acidose métabolique présente au cours de l'insuffisance rénale favorise la dénutrition en stimulant le catabolisme protéique. Chez l'animal, l'acidose avec ou sans insuffisance rénale, accélère la décarboxylation des acides aminés ramifiés et entraîne un catabolisme protéique. Chez l'Homme, l'acidose inhibe la synthèse d'albumine, entraîne une dégradation protéique et induit une balance azotée négative (**Stenvinkel *et al*, 2000**).

Les perturbations hormonales, comme l'insulino-résistance, la résistance à l'hormone de croissance, l'hyperglucagonémie et l'hyperparathyroïdie, peuvent également favoriser les altérations nutritionnelles chez ces patients. Ces anomalies de régulation hormonale sont à l'origine des manifestations osseuses (ostéosclérose), de l'intolérance au glucose, de la dyslipidémie et de l'anémie du patient urémique.

### **III.1. Insuffisance rénale chronique et prise en charge nutritionnelle**

La prise en charge diététique chez l'IRC a montré que des interventions nutritionnelles peuvent limiter les risques athérogènes chez cette population, grâce à des régimes pauvres en lipides saturés et cholestérol, et enrichis en acides gras mono insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI). De tels régimes, comme l'alimentation méditerranéenne, contribuent à diminuer le taux de TG, augmenter celui des HDL et augmenter les défenses antioxydantes (**Mekki *et al*, 2010**).

Dans la méta-analyse de **Hooper *et al*(2001)** portant sur 27 études regroupant 30 902 sujets, pendant une durée moyenne de 2 ans, le traitement diététique administré seul a réduit les événements cardiovasculaires de 16% et la mortalité cardiovasculaire de 9% (**Hooper *et al*, 2001**).

Une alimentation saine et équilibrée doit théoriquement être suffisante pour apporter à l'organisme les antioxydants et oligoéléments nécessaires pour limiter les risques athérogènes chez la population IRC. Une alimentation équilibrée ne peut être que variée à travers des repas quotidiens comprenant les différents groupes d'aliments.

### **III.2. Recommandations nutritionnelles de l'IRC**

L'importance de la prise en charge nutritionnelle des patients présentant une insuffisance rénale chronique a motivé la publication de recommandations concernant les apports nutritionnels dans cette population (**Toigo *et al*, 2000; Foundation NK. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2000; Cano, 2005**).



### **III.2. 1. Apports énergétiques**

Les recommandations actuelles (**National Kidney Foundation, ESPEN;2000**) correspondent à l'apport énergétique souhaitable pour obtenir une balance azotée équilibrée ou positive (30-35 kcal/kg/jour). Cet apport énergétique équivaut aux besoins énergétiques estimés en chambre métabolique (**Cano, 2005**). Les modalités de l'apport énergétique doivent tenir compte de troubles de la régulation glycémique et de la clairance des lipides.

### **III.2. 2. Apports protéiques**

L'intérêt nutritionnel de la restriction protéique est de corriger certaines anomalies métaboliques tel que l'acidose en diminuant la charge en acides aminés soufrés; l'hyperparathyroïdie secondaire en réduisant l'apport phosphoré; la résistance à l'action de l'insuline et la diminution de l'activité des pompes à sodium par la moindre accumulation de peptides inhibiteurs résultant de la dégradation de protéines alimentaires (**Kopple, 2001**).

Le degré de la restriction protidique doit être adapté au degré de l'insuffisance rénale (valeur de la clairance de la créatinine). Les recommandations actuelles sont de 0,8g kg/jour dont 2/3 sous forme de protéines de haute valeur biologique (HVB). Les apports protéiques très bas (inférieur à 40g/jour) sont souvent associés à une dénutrition progressive alors que le maintien d'un bon état nutritionnel est une priorité. Cette réduction protidique induit automatiquement une diminution de l'apport en phosphore (**Cano, 2005**).

### **III.2. 3. Apports lipidiques**

L'apport lipidique doit représenter 30 à 35% des AET (apport énergétique total) (**Cleaud & Arkouche, 2000; Debray et al, 2000**). Afin de ne pas aggraver les dyslipidémies et les complications cardio-vasculaires, souvent présentes dans l'insuffisance rénale terminale, les apports en acides gras saturés sont diminués au profit des acides gras mono-insaturés et poly-insaturés (**Cano, 2005**).

### **III.2. 4. Apports glucidiques**

L'apport glucidique recommandé représente 50 à 55% des AET. Il est conseillé de limiter les sucres simples (produits et boissons sucrés, fruits) et de favoriser les sucres complexes (pain, pâtes, riz, céréales, pommes de terre, légumes secs). Les fruits, céréales, pommes de terre et légumes secs sont très riches en potassium (**Cleaud & Arkouche, 2000; Debray et al, 2000; Cano, 2005**).

### **III.2. 5. Apports hydrosodés**

Le volume d'eau que le patient IRC peut boire est en fonction de sa diurèse, les apports journaliers se limitent à 500 mL auxquels s'ajoute le volume de sa diurèse par jour (**Cleaud & Arkouche, 2000; Debray *et al*, 2000; Cano, 2005**).

### **III.2. 6. Apports en potassium**

La kaliémie est un critère très important à prendre en considération étant donné ses répercussions sur le plan cardiaque. Le potassium ne pose habituellement pas de problème tant que la diurèse est conservée. Ce n'est qu'au stade terminal de l'IR qu'une restriction s'impose. L'apport en potassium est fonction de la diurèse et de la kaliémie. Plus la diurèse chute, plus la restriction est importante (**Cleaud & Arkouche, 2000; Debray *et al*, 2000; Cano, 2005**).

En pratique ; il est recommandé d'éviter les aliments riches en potassium, comme les fruits secs, les fruits oléagineux, certains fruits (banane, raisin, figue), les légumes secs, les bouillons et potages de légumes. Les sels de régime à base de potassium ne doivent pas être conseillés aux patients. Pour réduire la teneur en potassium des légumes, une cuisson dans un grand volume d'eau est recommandée après un trempage préalable de 2 heures.

### **III.2. 7. Apports en phosphore**

1g de protéine apporte 10 à 15 mg de phosphore (moyenne).L'apport moyen journalier en phosphore doit être de 700-800 mg/j, avec maximum 1000-1200 mg/j.

La limitation de l'apport du phosphore alimentaire est très difficilement réalisable, du fait de sa présence dans beaucoup d'aliments. Les aliments les plus riches en phosphore sont les abats, les crustacées, les mollusques, les poissons en conserves, les légumes secs, les fruits oléagineux, les céréales complètes (**Cleaud & Arkouche, 2000; Debray *et al*, 2000; Cano, 2005**).

### **III.2. 8. Apports en calcium**

L'apport quotidien recommandé est élevé: 1500 à 2000 mg/jour. Il est impossible d'atteindre ces recommandations par l'alimentation (**Cano, 2005**).

### **III.2. 9. Apports en vitamines et oligo-éléments**

Une supplémentation en vitamines hydrosolubles, acide folique, pyridoxine et vitamine C est préconisée. La supplémentation en vitamine D est recommandée précocément au cours de l'IRC (**Cano, 2005**).

## **IV. Acides gras polyinsaturés oméga 3**

### **IV.1. Rôle fonctionnel des acides gras polyinsaturés oméga 3**

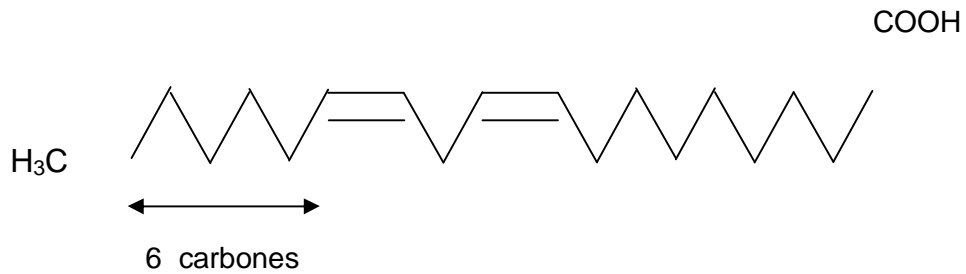
Les acides gras sont des molécules organiques comprenant une chaîne carbonée terminée par un groupement carboxylique. Cette chaîne carbonée peut être dépourvue de toute double liaison et, dans ce cas, les acides gras sont dits saturés (AGS). Ils peuvent aussi présenter une ou plusieurs double(s) liaison(s), et sont alors désignés sous les termes de monoinsaturés (AGMI) ou polyinsaturés (AGPI) (**Lavialle & Layé, 2010**).

Pour les acides gras insaturés, il est pratique de référencer les familles d'acides gras par rapport à la première double liaison côté méthyle terminal. Ainsi, les acides gras des familles oméga-6 (n-6 ou 6) et oméga-3 (n-3 ou 3) ont pour caractéristique d'avoir leur première double liaison située respectivement à 6 carbones (n-6) et 3 carbones (n-3) de l'extrémité méthyle (**figure 5**) (**Lavialle & Layé, 2010**).

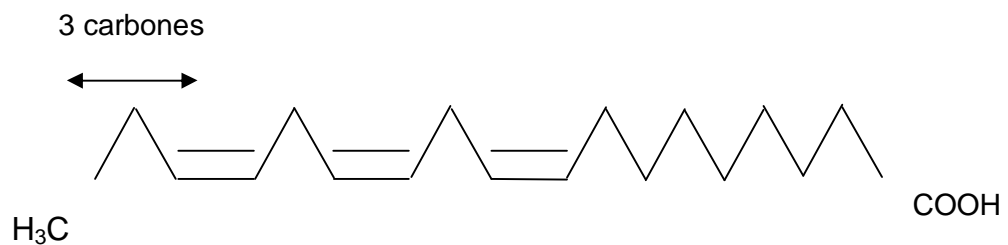
Ces deux doubles liaisons sont impossibles à insérer chez l'homme et l'animal. En revanche, l'homme et l'animal peuvent ajouter aux deux acides gras indispensables (acide linoléique C18:2 n-6 et acide alpha-linolénique C18:3 n-3) des doubles liaisons supplémentaires, vers l'extrémité carboxyle, et allonger la chaîne à cette extrémité. L'ensemble des dérivés obtenus, ajoutés aux deux acides gras indispensables précurseurs, constitue les deux familles d'acides gras essentiels, nécessaires au maintien d'une fonction biochimique, cellulaire ou physiologique donnée. Il n'existe ni transformation métabolique ni substitution fonctionnelle entre les deux familles oméga 6 et oméga 3 (**Lavialle & Layé, 2010**).

Les acides gras polyinsaturés des familles oméga 6 et oméga 3, ou tout du moins les acides linoléique et alpha-linolénique (**figure 6**), doivent être apportés par l'alimentation (**Lavialle & Layé, 2010**).

**Acide linoléique (18:2 n-6)** : chaîne de 18 carbones, 2 doubles liaisons, la 1<sup>ère</sup> à 6 carbones de l'extrémité méthyle



**Acide alpha linoléique (18:3 n-3)** : chaîne de 18 carbones, 3 doubles liaisons, la 1<sup>ère</sup> à 3 carbones de l'extrémité méthyle



**Figure 5** : Structure caractéristique des acides gras indispensables.

(Lavialle & Layé, 2010).

Les principaux acides gras du groupe oméga 3 sont :

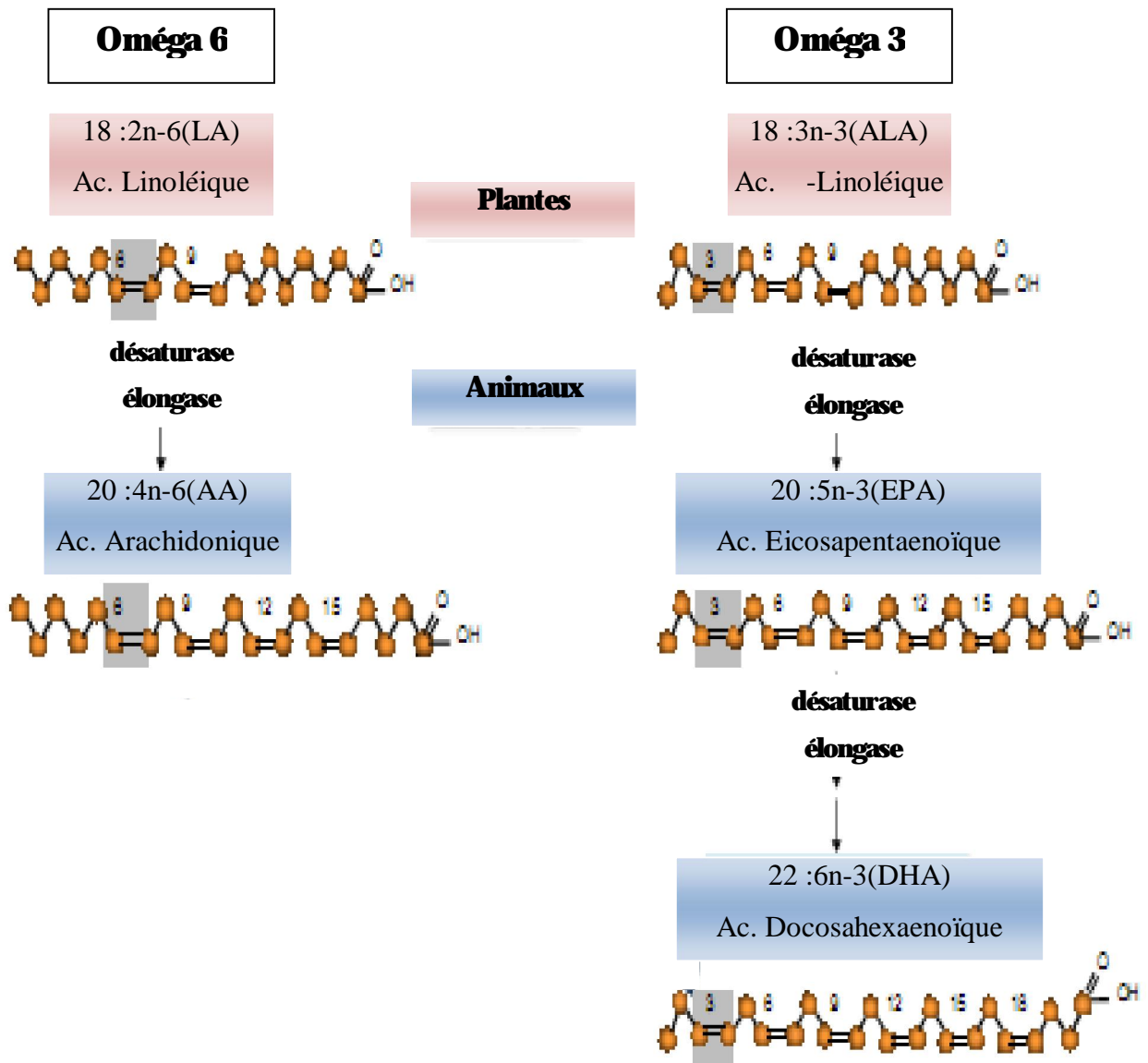
- L'acide  $\alpha$ -linoléique ou  $\omega_3$  (18:3; ALA).
- L'acide éicosapentaénoïque (20:5; EPA) ou acide timnodonique.
- L'acide docosahexaénoïque (22:6; DHA) ou acide cervonique.

Les nombres entre parenthèses signifient que ces trois acides ont respectivement 3, 5 et 6 doubles liaisons dans leur chaîne composée de 18, 20 et 22 atomes de carbone. Toutes ces doubles liaisons sont en configuration « *cis* », c'est-à-dire que leurs deux atomes d'hydrogène se trouvent du même côté du plan formé par la double liaison carbone-carbone; ce double lien assure à l'acide gras sa flexibilité.

Les acides gras EPA et DHA peuvent être synthétisés par l'organisme humain à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique, mais seulement en faible quantité d'où leurs nominations d'acide gras essentiels et doivent être obtenus par le régime alimentaire ou par une supplémentation. En pratique, le taux de DHA ne varie donc guère en cas d'apport augmenté en ALA (**Defilippis & Sperling, 2006; Lavialle & Layé, 2010**).

Les omégas 3 se retrouvent dans le sang en 2 à 3 heures. De là, ils passent dans le tissu adipeux en réserve. Ils sont alors régulièrement libérés depuis le tissu adipeux dans la circulation sanguine. Au fur et à mesure du renouvellement cellulaire, les membranes cellulaires s'enrichissent petit à petit en oméga 3. Ceci peut prendre plusieurs semaines dans les tissus à renouvellement rapide et plusieurs mois dans ceux à renouvellement lent (comme le cerveau) (**De Caterina, 2011**).

Les omégas-3 peuvent être transformés, par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase et de la lipoxygénase en différentes molécules servant comme agents de signalisation comme les prostaglandines, les thromboxanes ou les leucotriènes. D'autres composés produits ont un rôle anti-inflammatoire. Les omégas 3 peuvent également agir directement au niveau cellulaire sans subir de transformation; ils agissent ainsi sur certains canaux ioniques, ce qui pourrait diminuer le risque de troubles du rythme cardiaque (**Leaf *et al*, 2005; Serhan *et al*, 2009; De Caterina, 2011**).



**Figure 6:** Voie métabolique des 2 familles oméga 6 et oméga 3 (Lavialle & Layé, 2010).

Parce que l'acide alpha linoléique (ALA) et l'acide linoléique (LA) utilisent les mêmes enzymes (désaturase / élongase) pour la synthèse des AGPI à plus longue chaîne (EPA, DHA et AA), les deux voies métaboliques se trouvent en concurrence.

## **IV.2. Sources nutritionnelles des acides gras polyinsaturés oméga 3 (Tableau 1)**

L'**AFSSA** (Agence Française de Santé et de Sécurité Alimentaire) recommande actuellement des apports en oméga 3 de 2 g/j alors que la consommation moyenne est comprise entre 0,10 et 0,60 g/j.

Plusieurs aliments sont des sources d'acides gras essentiels. Au départ, les AG essentiels, n-6 et n-3 sont contenus dans le tissu de revêtement de certaines plantes, qu'elles soient terrestres (colza, lin) ou marines (plancton, algues); en mangeant ces plantes, les animaux les incorporent. Les graisses qui contiennent ces oméga 3 vont alors soit dans le tissu adipeux, soit dans les membranes des cellules, notamment musculaires et cérébrales (**Martin, 2001; AFSSA, 2002**).

Les poissons et les huiles de poissons sont une source riches en oméga 3, spécifiquement l'acide eicosapentaénoïque (EPA; 20: 5n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA; 22: 6n-3) qui sont des acide gras polyinsaturés à longue chaîne présents essentiellement dans les poissons gras (**Kris-Etherton *et al.*, 2003**).

L'huile et graine de lin sont d'importantes sources végétales d'oméga 3 et d'oméga 6. Elles contiennent près de 58 % d'acide alpha-linoléique (C18:3 n-3) cependant elles ne sont pas très prisées des consommateurs. Elles sont souvent employées dans l'alimentation animale, enrichissant ainsi le lait, la viande ou les œufs en oméga 3. Ainsi, on trouve maintenant dans plusieurs pays industrialisés des œufs enrichis en oméga 3, pondus par des poules dont la moulée a été enrichie en graines de lin. Les oméga 3 se trouvent dans le jaune, avec une teneur multipliée par 8 (**Ayerza & Coates, 2001**).

Les huiles riches en oméga 3 ne sont pas destinées à la friture, mais plutôt à l'assaisonnement ou à une cuisson légère, car chauffée à haute température, l'huile se transforme alors en acide gras trans. Cependant, certaines huiles polyinsaturées (riches en oméga 3 ou en oméga 6) comme l'huile de colza et l'huile de tournesol peuvent être utilisées pour la cuisson sous certaines conditions (ne pas atteindre leur point de fumée, au-delà duquel l'huile se dégrade en glycérol et en acide gras, avec production de toxines; et ne pas être utilisées pour la friture répétée); à cet effet, il est préconisé d'utiliser une huile raffinée dont le point de fumée est plus élevé que les huiles vierges de première pression. (**AFSSA, 2002 et 2011**).

**Tableau 1:** Sources nutritionnelles des acides gras polyinsaturés oméga 3.*(Souci, 2000; AFSSA, 2002 et 2010).*

<b>Aliments</b>	<b>Ratio</b> 6/3	<b>% d' <math>\omega_3</math></b> <b>dans le produit</b> <b>(g/100g)</b>	<b>% d'EPA</b> <b>dans les AG</b>	<b>% de DHA</b> <b>dans les AG</b>
<b>HUILE</b>				
Colza	1.9	10	-	-
Soja	6.7	7	-	-
Noix	4.4	12	-	-
Lin	0.24	54	-	-
Olive	9	1	-	-
Foie de morue	1.1	23	13	11
Thon (huile)	0.1	38	6	30
<b>POISSON</b>				
Anchois	0.48	1.4	18	11
Sardine	0.7	1.6	17	13
Saumon	0.37	1.4	5	17
Truite	0.35	0.7	7	9
<b>ANC</b> (chez l'homme adulte) <b>(Martin, 2001)</b>	5	2 g/jour	EPA + DHA : de 0,4 g à 0,6 g/jour	
<b>ANC</b> (chez l'homme adulte) <b>(AFSSA, 2010)</b>			250 mg/ jour	250 mg/ jour
			EPA + DHA : 500 mg/jour	



### IV.3. Rapport Oméga 6 / Oméga 3

Parce que l'acide alpha-linolénique (ALA) et l'acide linoléique (LA) utilisent les mêmes enzymes pour la synthèse des AGPI à plus longue chaîne, les deux voies métaboliques se trouvent en concurrence. Ainsi, une forte consommation de l'acide linoléique favorise la voie d'élongation des AGPI n-6 pour augmenter la production d'acide arachidonique (AA), inhibant de façon concurrente la désaturation de l'acide alpha-linolénique et réduisant ainsi la formation de l'EPA et du DHA (**Figure 6**) (**Lavialle & Layé, 2010**).

L'AFSSA a effectué en 2002 un examen exhaustif des études scientifiques portant sur le rapport Oméga 6/Oméga 3, en supposant que ce rapport est déséquilibré dans l'alimentation moderne. Elle recommande un rapport de 5. Cependant ce rapport de 5 n'est pas basé sur une étude scientifique mais il est plutôt considéré comme un objectif de diminution du rapport actuel. Selon l'AFSSA, l'alimentation moderne apporte un rapport Oméga 6/Oméga 3 de 10 environ.

Des études expérimentales, sur un modèle animal, ont montré l'effet néfaste (obésité) d'une alimentation basé sur un mauvais rapport Oméga 6/Oméga 3, qui semble se transmettre de génération en génération (**Massiera *et al*, 2010**). Des études cliniques, ont montré qu'une plus grande consommation d'oméga 3 et un meilleur rapport Oméga 6/Oméga 3 pendant la grossesse est corrélé à une moindre prévalence de l'obésité chez les enfants (**Donahue *et al*, 2011**).

Récemment, l'importance du rapport entre AGPI n-6/n-3 dans le cerveau a été mise en évidence dans le contrôle de la neuroinflammation et dans la régulation de l'immunité innée cérébrale, ouvrant de nouvelles pistes d'investigation (**Mingam *et al*, 2008; Layé *et al*, 2010**).

### IV.4. Intérêt de la supplementation du régime alimentaire en oméga 3

Le rôle bénéfique des acides gras polyinsaturés (AGPI) de la série oméga 3 a été suspecté dans les années 1970 en constatant la faible prévalence des maladies cardio-vasculaires chez les eskimos, gros consommateurs de poissons (**Makhoul *et al*, 2010**).

Les oméga 3 et leurs métabolites actifs, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont depuis, considérés comme ayant un potentiel important en matière de prévention des maladies cardiovasculaires. Leurs sites d'action sont multiples : prévention des arythmies, action anticoagulante et antiplaquettaire, modulation de la

croissance cellulaire dans la paroi artérielle, amélioration de l'hémodynamique vasculaire, régulation de la pression artérielle et action hypolipémiante (**Von Schacky *et al.*, 2006; Lee & Hiramatsu, 2011**).

Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'un régime enrichi en AGPI de la série oméga 3, réduit significativement la mortalité cardiovasculaire. Une revue de onze études, incluant 39044 patients ayant présentés divers pathologies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, implantation de défibrillateur, insuffisance cardiaque, hypercholestérolémie) et ayant reçu une supplémentation orale en oméga 3 (EPA/DHA) de  $1,8 \pm 1,2$  g/jour avec un suivi d'une durée moyenne de  $2,2 \pm 1,2$  ans, confirme l'effet positif d'une supplémentation en oméga 3 dans la prévention des atteintes cardiovasculaires (**Marik & Varon, 2009**).

Les études de **Kris-Etherton *et al.*, (2002)** et **Marchioli *et al.*, (2002)** ont montrées l'effet des AGPI oméga 3 sur l'amélioration de l'activité cardiaque ainsi qu'une diminution de la mortalité globale chez des hommes qui consommaient du poisson gras 2 fois par semaine.

Les résultats de l'étude de la fondation australienne **National Heart Fondation (2008)**, menée en prévention secondaire et consistant en une supplémentation en AGPI oméga 3, montrent un effet clinique favorable tant sur la réduction du taux de mortalité totale que sur celle de la mortalité par infarctus du myocarde. De plus, ce régime a ralenti la progression de l'athérosclérose coronaire.

Dans la méta-analyse de **Yokoyama *et al.*(2007)** regroupant 18000 patients présentant une hypercholestérolémie, avec un suivi moyen de 5 ans, les AGPI oméga 3 ont significativement réduit le risque d'infarctus du myocarde fatal, la mort subite et la mortalité totale. D'autres études montrent un moindre risque d'événements cardiovasculaires chez les consommateurs habituels de poisson.

#### **IV.5. Effet des acides gras polyinsaturés sur la dyslipidémie**

La qualité et la quantité des graisses alimentaires ingérées et des acides gras qui les composent, affectent la régulation des niveaux des lipides sanguins. Une alimentation enrichie en AGPI est une composante essentielle du traitement des dyslipidémies (**Von Schacky *et al.*, 2006; Kandasamy *et al.*, 2008**).

Il est actuellement admis que les acides gras s'incorporent dans les membranes et les organites cellulaires, et modifient ainsi les propriétés structurales et les activités métaboliques (**Lavialle & Layé, 2010**).

Les effets hypotriglycéridémiants des acides gras oméga 3 des huiles de poissons sont actuellement bien établis (**Kandasamy *et al.*, 2008**).

Les acides gras oméga 3 et leurs métabolites actifs, l'EPA et le DHA, diminuent les concentrations des triglycérides sanguins et augmentent de façon concomitante le niveau du HDL-cholestérol. Sur le plan métabolique, la diminution des concentrations sanguines des triglycérides est attribuée à l'activation ou à l'inhibition des enzymes-clés du métabolisme des lipides.

Ainsi, en inhibant l'activité de synthèse et en augmentant le catabolisme d'acides gras, la quantité de substrats nécessaire à la fabrication des triglycérides diminue et leur entrée dans le sang est ainsi réduite. La réduction de la synthèse des VLDL entraînerait la baisse de la triglycéridémie post prandial. Par ailleurs, l'activité de la LPL est plus importante après l'ingestion d'un repas riche en AGPI oméga 3 comparé à un repas riche en graisses saturés. La triglycéridémie postprandial est particulièrement sensible à la consommation des poissons et des huiles de poissons riches en acides gras oméga 3 (**Bays *et al.*, 2008; Duda *et al.*, 2009; Kandasamy *et al.*, 2008; Shearer *et al.*, 2011**).

Les mécanismes liant la consommation de poissons riches en AGPI, et la diminution de la concentration plasmatique de la Lp(a) sont peu clairs, il est inconnu actuellement si les AGPI affectent la synthèse ou le métabolisme de l'apo(a). Des études ont montré que la supplémentation en poissons riches en AGPI, entraîne une réduction significative de la concentration de la Lp(a). Il a été suggéré que les AGPI agissent au niveau veineux et hépatique, entraînant une réduction marquée des triglycérides, et ils peuvent abaisser le taux de synthèse et/ou de sécrétion des apo(a) par le foie (**Bays *et al.*, 2008**).

Au cours d'une étude clinique d'une durée de 2 mois, menée auprès de 46 patients dyslipidémiques, un régime diversifié riche en AGPI, en fibres et en amandes, a été évalué en comparaison à un traitement par une statine associée à un régime standard, comparé à un

groupe contrôle. Le régime diversifié a significativement réduit les concentrations de LDL-cholestérol, par rapport au groupe contrôle, cette réduction a été comparable à celle obtenue avec la statine associée au régime standard (**Jenkins *et al*, 2003**).

Plusieurs études ont montrés des effets variables des acides gras oméga 3 sur le cholestérol total, le C-LDL et le C-HDL. Cependant ces études confirme l'efficacité des acides gras omega 3 à des doses élevées (3 à 4 g par jour) dans la reduction des niveaux élevés des triglycérides plasmatique (TG) d'environ 25-50 % après un mois de traitement en empêchant la synthèse hépatique des VLDL (VLDL-TG) et des triglycérides (**Duda *et al*, 2009; Shearer *et al*, 2011; Kooshki *et al*, 2011**).

#### **IV.6. Effet des acides gras polyinsaturés sur le stress oxydatif et l'inflammation**

Les EPA et DHA étaient généralement considérés comme des molécules ayant le potentiel d'augmenter la production de radicaux libres. Cette position était basée sur le fait que ces acides gras hautement polyinsaturés sont fragiles à l'oxydation et peuvent donc induire un stress oxydatif ainsi que des réactions inflammatoires.

Cependant, les recherches récentes sont arrivées à démontrer que les omégas 3 peuvent réduire le stress oxydatif et l'inflammation (**Brasky *et al*, 2010; Mas *et al*, 2010**). Il a été démontré récemment l'importance de certains dérivés d'acide gras polyinsaturés à longue chaîne intervenants dans la résorption de l'inflammation. Deux de ces familles de médiateurs lipidiques, les résolvines et les protectines sont biosynthétisées à partir de l'EPA et du DHA. Elles jouent un rôle clé dans la phase de terminaison de la réponse inflammatoire (**Serhan *et al*, 2008; Lavialle & Layé, 2010**).

Deux études cliniques contre placebo; l'une sur des hommes en surpoids avec un cholestérol élevé, et l'autre sur des diabétiques de type 2 avec une hypertension artérielle traitée ont démontré l'effet antioxydant des oméga 3. Les participants ont reçu soit 4g/j d'EPA, soit 4g de DHA, soit un placebo durant 6 semaines. À la fin des 6 semaines, les participants ayant reçu de l'EPA ont vu le taux urinaire d'un marqueur de l'oxydation (F2-isoprostanes) diminuer de 24% pour les personnes en surpoids, et de 19% chez les diabétiques, par rapport

au placebo. Le DHA a entraîné une réduction de ce marqueur de 14% et 23% respectivement. De plus, les deux acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3 (EPA et DHA) ont entraînés une réduction de l'acide arachidonique (AA), un acide gras oméga 6 à longue chaîne impliqué dans l'inflammation (**Lavialle & Layé, 2010; Mas *et al*, 2010**). Ces nouvelles données montrent un autre mécanisme d'action possible des omégas 3, dans la réduction des risques de maladies cardio-vasculaires.

#### **IV.7. Insuffisance rénale chronique et acides gras polyinsaturés oméga 3**

Des études d'intervention nutritionnelle menée chez l'IRC ont montré que la supplémentation du régime alimentaire en oméga 3 entraîne une diminution de l'hypertriglycéridémie d'autant plus marquée que celle-ci est élevée (**Zampelas, 2005; Friedman *et al*, 2006; Kandasamy *et al*, 2008**).

L'étude de **Svensson *et al*(2006)** réalisée chez des patients IRC hémodialysés, a montré qu'une consommation d'oméga 3 de 2,4 g/jour diminue le taux de TG de 21 % et augmente le C-HDL de 8 % dès la 8ème semaine de supplémentation.

La plupart des études chez l'IRC s'accordent à dire que la consommation d'oméga 3 ne change pas significativement le taux de cholestérol sanguin, elle diminue, par contre, le taux de triglycérides sanguins et semblent diminuer légèrement le niveau de pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque. Ils diminueraient également l'aggrégabilité plaquettaire. L'IRC s'accompagne d'un risque accru d'HTA et d'infarctus du myocarde. Les oméga 3 permettent d'éviter l'aggravation de l'HTA et la dégradation des reins chez des malades ayant une insuffisance rénale (**Von Schacky *et al*, 2006; Svensson *et al*, 2006; Level, Solodky *et al*, 2010; Mozaffarian & Jason, 2011**).

Par ailleurs, plusieurs études ont montrés l'effet bénéfique d'une supplémentation en oméga 3 sur les teneurs de certains facteurs d'inflammation chez les patients IRC (**Leaf *et al*, 2005; Robinson & Stone, 2006; Mozaffarian , 2007**).

# Patients & Méthodes

## I. Patients

L'étude est menée entre janvier 2008 et janvier 2010 chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique en phase pré-dialytique, recrutés au niveau de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran (EHU).

Tous les patients ont donné leur consentement pour participer à l'étude. Ils sont sélectionnés à partir de leurs dossiers médicaux. Une fiche clinique individuelle est établie sur laquelle sont recueillies des données telles que, l'âge, le poids, la taille, l'étiologie, pathologies associées, et traitement médicamenteux.

Sont exclus de l'étude, les sujets traités par des médicaments anti-inflammatoires ou recevant une supplémentation vitaminique ou ayant une néphropathie diabétique ou une pathologie de la thyroïde.

80 patients adultes (H/F: 47/23) d'âge moyen  $58 \pm 13$  ans atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) non dialysés sont recrutés. Le stade de l'insuffisance rénale chronique est déterminé par l'évaluation de la fonction rénale (FR) selon la formule de Cockcroft & Gault (**Cockcroft & Gault, 1976**).

Un dépistage a été mené dans le but d'évaluer la dyslipidémie des patients. Sur les 80 patients, 40 patients IRC (H/F: 22/18) présentent une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycémie ( $TG > 1,7$  mmol/L et/ou une hypercholestérolémie ( $CT > 5$  mmol/L)). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau II.

**Tableau II :** Caractéristiques des patients IRC.

<b>Patients IRC</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Sexe H/F</b>	<b>Age (ans)</b>	<b>Poids (kg)</b>	<b>Taille (m)</b>	<b>IMC (P/T<sup>2</sup>)</b>
Population IRC générale	(N= 80)	52/28	$58 \pm 13$	$66 \pm 13$	$1,65 \pm 0,06$	$23 \pm 3$
IRC dyslipidémiques	(N= 40)	22/18	$61 \pm 14$	$64 \pm 5$	$1,69 \pm 0,07$	$24 \pm 2$

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype (M $\pm$ ET).

IMC : Indice de Masse Corporelle : **Poids** (kg)/ **Taille**<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

## I.2 Intervention nutritionnelle

Tous les patients IRC non dialyse présentant une dyslipidémie sont inclus dans l'étude et ont reçu des conseils diététiques adaptés à l'IRC en phase pré dialytique (**Kopple, 2001**), c'est-à-dire un apport protéique de 0,6-0,8 g.kg PC.<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et un apport énergétique de 30 Kcal.kg PC.<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour éviter la dénutrition et préserver les néphrons fonctionnels restants (**Tableau III**).

Durant l'intervention nutritionnelle, chaque patient a reçu une fiche de conseils nutritionnels avec les aliments et quantités à consommer. Les principales recommandations étaient de favoriser la consommation d'huile d'olive pour l'assaisonnement des crudités et cuites, des céréales complètes (50g de pain à chaque repas, 250g de céréales ou féculents; 1 fois/jour), fruits (1 fois/jour), légumes (200g 2 fois/jour) et du poisson (2 fois/semaine). De même, chaque patient a reçu une liste d'aliments à éviter (Produits sucrés et aliments riches en sel, potassium et en phosphore) et des conseils sur les méthodes de cuisson les mieux adaptées.

**Tableau III:** Composition de la ration alimentaire conseillée chez l'IRC avant dialyse (**Kopple, 2001**).

<b>AET</b>	<b>2110 kcal</b>
Calories. Kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	35 kcal
Protéines. kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	0,8 g (10% de l'AET)
Protéines animales/protéines végétales	0,66
Lipides	80 g (35% de l'AET)
AG Saturés	26 g (35%)*
AG Moninsaturés	28 g (37%)*
AG Polyinsaturés	21 g (28%)*
Glucides	280 g (55% de l'AET)

AET: Apport énergétique total, AGPI: Acides gras polyinsaturés, AGMI: Acides gras monoinsaturés, AGS: Acides gras saturés. \* Valeur exprimée en pourcentage de l'apport total en protéines ou glucides ou lipides.



### **I. 3 Supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3**

Les patients IRC dyslipidémiques sont randomisés en 2 groupes ; 20 patients IRC tirés au sort ont reçu une supplémentation en acides gras oméga 3 pendant 90 jours et 20 patients ont servi de témoins. Les patients recrutés pour la supplémentation nutritionnelle ont reçu un apport de 2,1 g/j d'huile de poisson (33% EPA, 12% DHA) durant 90 jours sous forme de capsules (ARKOPHARM).

#### **Principes actifs des capsules MEGA 65** ( Expression de la composition par unité de prise)

Huile de poisson (528 mg). Huile naturelle de chair de poisson contenant 64% au minimum d'acides gras polyinsaturés oméga 3, dont: 33% d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et 12% d'acide docosahexaénoïque (DHA).

## **II. Méthodes**

### **II.1. Enquête alimentaire.**

Une enquête alimentaire est menée chez tous les patients traités et non traités au début de l'intervention (T0), 30 jours après (T1), 60 jours après (T2) et 90 jours après (T3) le début de l'intervention nutritionnelle. L'enquête alimentaire est réalisée par la méthode du rappel des 24 heures "Recall and Record" répété sur 4 jours en incluant un week-end.

Les patients ont reçu un carnet alimentaire qui comporte deux parties :

- la première a pour but de préciser les matières grasses entrant dans l'alimentation habituelle.
- la deuxième permet de connaître l'alimentation repas par repas.

Ce carnet permet de noter les quantités d'aliments consommées (y compris les grignotages et les boissons), et d'inscrire le mode de préparation des plats (cuit à l'eau, frit, rôti,...etc.) ainsi que les quantités d'aliments consommés par unités ménagères (bol, cuillère à café ou à soupe, 1/8 ou 1/4 de baguette de pain,...etc.).

Un album photo d'instruments culinaires usuels (bol, tasse, cuillère, verre,..) de différentes contenances a été remis aux patients, il permet d'estimer les quantités consommées.

La conversion des aliments en nutriments (apport énergétique total, protéines, glucides, lipides, sels minéraux et fibres) est réalisée à partir de la table de composition des aliments (**Souci *et al.*, 2000**). Les valeurs présentées correspondent à la moyenne des consommations sur les 4 jours de l'enquête.

## II.2. Prélèvements sanguins

Tous les patients non traités et traités aux oméga 3 sont convoqués pour un prélèvement sanguin au début de l'étude (T0), 1 mois (T1), 2 mois (T2) et 3 mois (T3) après le début de l'intervention nutritionnelle.

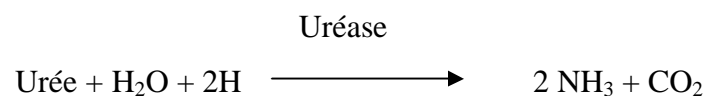
Les prélèvements sanguins sont effectués après une période de jeûne de 12 heures par la veine du pli du coude chez tous les patients IRC. Le sang est recueilli dans des tubes secs, puis centrifugé à 4200t/min. le sérum est conservé en prise aliquote et congelé à -70°C avec de l'EDTA-Na<sub>2</sub> à 0,1% à raison de 10 µl /1ml.

## III. Analyses biochimiques

### III.1 Analyse de l'urée et de la créatinine :

#### III. 1.1 Analyse de l'urée (kit Biocon, Germany)

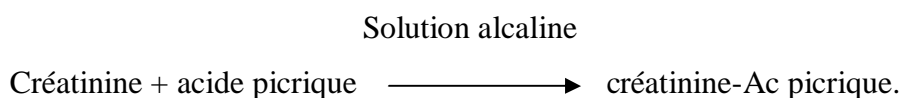
Le dosage de l'urée est un dosage enzymatique colorimétrique. L'urée est transformée par l'uréase en carbonate d'ammonium formant une coloration verte, selon la réaction suivante :



L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'urée dans l'échantillon et la lecture est réalisée à une densité optique comprise entre 580 et 600 nm.

#### III.1.2 Analyse de la créatinine (kit Biocon, Germany)

Le dosage de la créatinine sérique sans déprotéinisation est un dosage cinétique photométrique. La créatine forme avec l'acide picrique en solution alcaline un complexe rouge orangé, selon la réaction suivante :



L'absorption de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon, la lecture est réalisée à une densité optique comprise entre 480 et 520 nm.

## **III.2 Analyse du profil lipidique :**

### **III.2.1 Détermination des teneurs sériques en cholestérol total (kit Biocon, Allemagne)**

Le cholestérol total présent dans l'échantillon donne après hydrolyse enzymatique et oxydation un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie. L'indicateur, la quinonéimine, est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du 4-amino-antipyrine en présence du phénol et de la peroxydase. La lecture se fait à une longueur d'onde  $\lambda=546$  nm.

### **III.2.2 Détermination des teneurs sériques en triglycérides (kit Biocon, Allemagne)**

Les triglycérides présents dans l'échantillon donnent après hydrolyse enzymatique et oxydation un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie. L'indicateur, la quinonéimine, est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du 4-amino-antipyrine et du chlorophénol sous l'action de la peroxydase. La lecture se fait à une longueur d'onde  $\lambda=546$  nm.

### **III.2.3 Détermination des teneurs sériques des phospholipides (kit cypress, Belgique)**

Le dosage des phospholipides sériques est un dosage enzymatique colorimétrique. Les phospholipides (lécithine, lysolécithine et sphingomyéline) sont hydrolysés par la phospholipase D. La choline libérée est oxydée par la choline oxydase en bétine et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, grâce à l'action catalytique de la peroxydase, oxyde le phénol et amino-4-antipyrine en quinonéimine (réaction de TRINDER). La lecture de l'échantillon est réalisée à une densité optique de 505nm.

### **III.2.4 Détermination des apolipoprotéines AI et B (kit Sobioda, France) :**

Le dosage des Apo AI et B sériques est réalisé par une méthode immunoturbidimétrique. Une réaction antigène-anticorps se produit avec l'Apo AI et B. L'intensité de l'agglutination est proportionnelle à la concentration de l'Apo AI ou B dans le sang. L'Apo A -I ou B contenue dans l'échantillon réagit spécifiquement avec un antisérum anti-apo AI ou B humain et la turbidité induite par la formation du complexe immun antigène-anticorps est mesurée à 600 nm. La turbidité mesurée est proportionnelle à la concentration en apo AI ou B contenue dans l'échantillon.

### **III.2.5 Séparation et analyse des différentes fractions de lipoprotéines**

La séparation des fractions de lipoprotéines (VLDL, LDL, HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>) est réalisée par précipitation (**Burstein *et al*, 1970 ; 1989**) selon le diagramme présenté dans les figures 7 et 8. Les VLDL et LDL sont précipitées avec du phosphotungstate alors que les HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub> sont précipitées par le sulfate de dextran.

### **III.2.6 Analyse de la composition protéique des VLDL, LDL, HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub> (Lowry *et al*, 1951)**

La méthode utilise le réactif de Folin pour le dosage des phénols. Le sérum albumine bovine (SAB) (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA) est utilisé pour établir la courbe de référence. En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu<sup>2+</sup> et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. Il se développe alors une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de protéines dans l'échantillon et la lecture est réalisée à 750 nm.

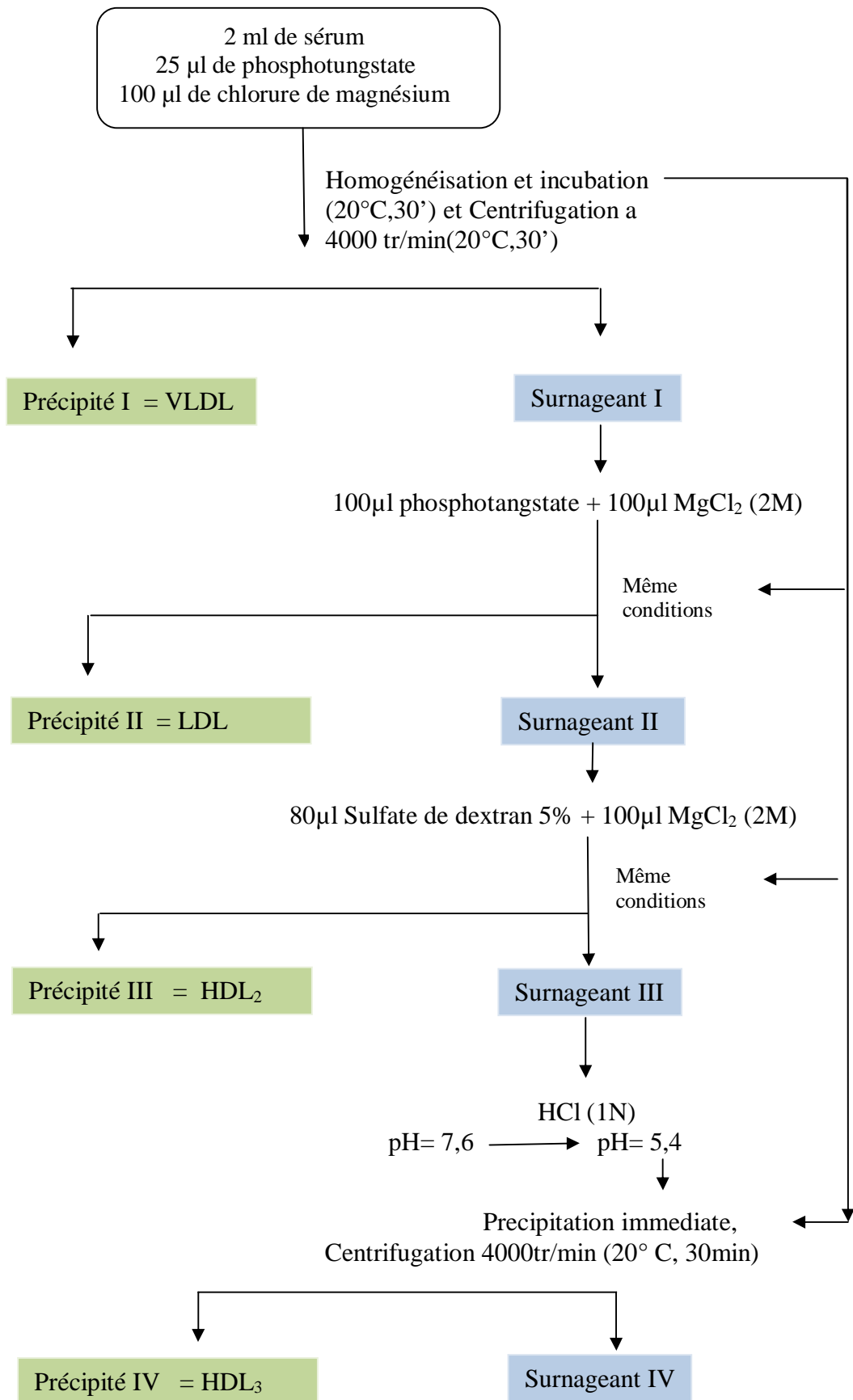
### **III.2.7 Analyse de la composition lipidique des VLDL, LDL, HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>**

La détermination du cholestérol total, des triglycérides et des phospholipides des lipoprotéines est réalisée selon les techniques citées précédemment.

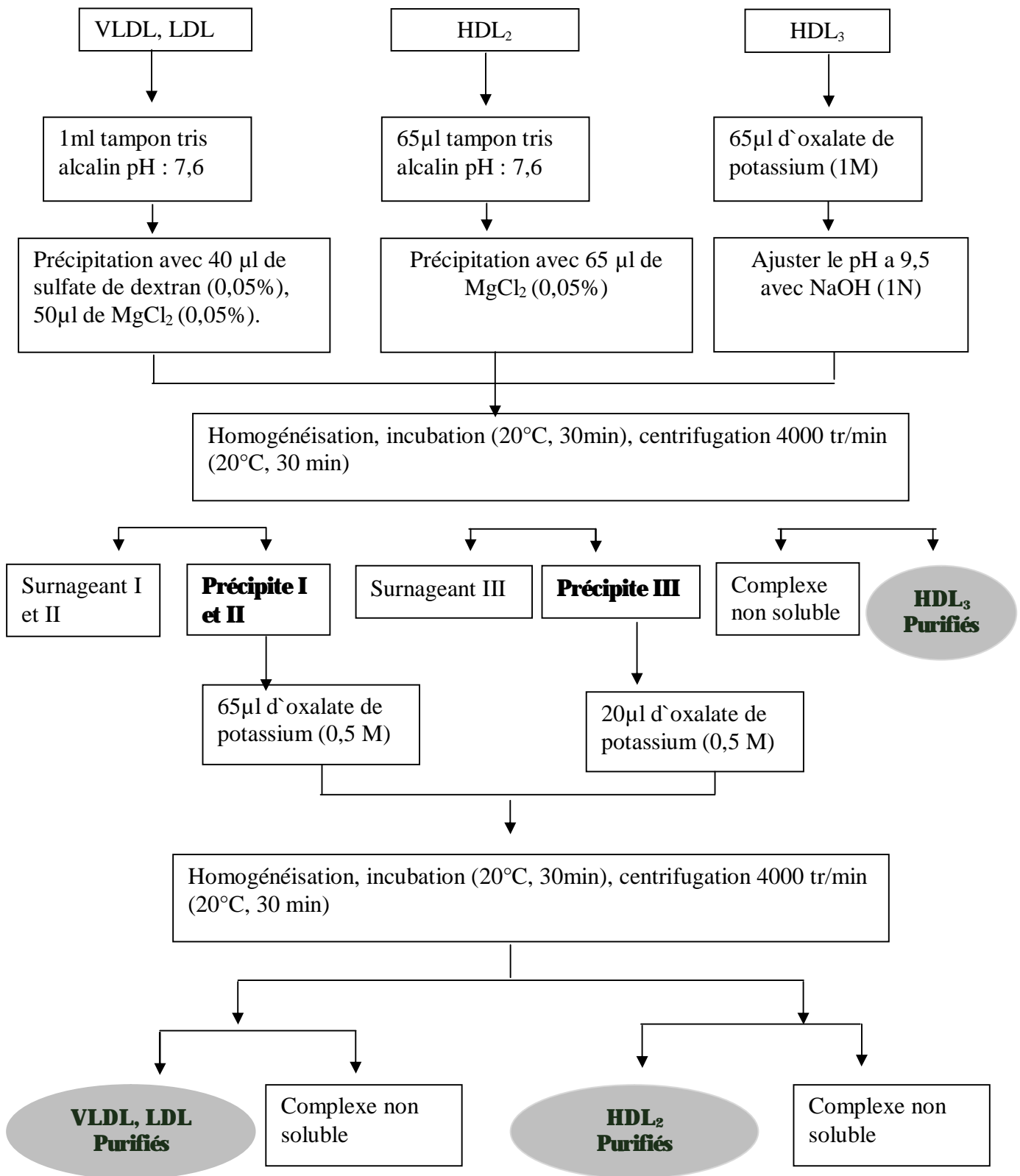
## **III.3 Analyse des marqueurs de l'inflammation :**

### **III.3.1 Hémoglobine, (kit Spinreact, Espagne):**

Le dosage de l'hémoglobine est réalisé par méthode colorimétrique. L'hémoglobine est oxydée par du ferricyanide de potassium, en methaemoglobine qui à son tour se convertie en cyanomethaemoglobin par le cyanide de potassium. L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la concentration sérique d'hémoglobine. La lecture de l'absorbance est réalisée à la longueur d'onde 540 nm.



**Figure 7 :** Séparation des différentes fractions de lipoprotéines (**Burstein *et al.*, 1989**).



**Figure 8:** Purification des différentes fractions de lipoprotéines (Burstein *et al*, 1970; Burstein *et al*, 1989).

### **III.3.2 Fibrinogène, (Kit Cypress Diagnostics)**

Le fibrinogène se transforme en fibrine en présence d'un excès de thrombine. Le temps de formation du caillot est inversement proportionnel à la concentration de fibrinogène dans l'échantillon de plasma. Le réactif thrombine contient du kaolin en faible quantité qui permet d'améliorer la détection optique de la coagulation.

### **III.3.3 Albumine (kit Biosystème, Espagne)**

L'albumine présente dans l'échantillon réagit avec le vert de bromocrésol en milieu acide, en donnant lieu à un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie. La lecture de l'absorbance est réalisée à la longueur d'onde 630 nm.

### **III.3.4 Protéine réactive C (CRP) (Kit biosystems)**

Le dosage la protéine C-réactive (CRP) est réalisé par une méthode turbidimétrique. La protéine C-réactive (CRP) sérique provoque une agglutination des particules de latex couvertes avec les anticorps anti- protéine C-réactive humaine. L'agglutination des particules de latex est proportionnelle à la concentration de CRP La lecture de l'absorbance est réalisée à la longueur d'onde 540 nm.

## **III.4 Evaluation du statut oxydant/antioxydant**

### **III.4.1. Détermination de l'attaque radicalaire**

#### **III.4.1.1. Détermination de la peroxydation lipidique par l'analyse des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) (Quantanilha *et al*, 1982).**

Les TBARS sont analysées au niveau sérique. Le dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) est une méthode de référence caractérisée par sa simplicité et sa sensibilité, elle permet la mise en évidence d'un éventuel stress oxydant. Le malondialdéhyde (MDA) (Sigma-Aldrich Chemie, Germany) est le principal marqueur de la détermination des radicaux libres.

150µl d'échantillon sont dilués dans 850 µl de NaCl 0,9%; puis à cette solution on ajoute, 20µl de buthyl-hydroxy toluène (BHT 2% dans de l'éthanol) (Sigma-Aldrich Chemie, Germany) et 1ml du mélange : acide thiobarbiturique (TBA 0,375%) dans du HCl 0,5 N en

concentration finale d'acide trichloroacétique (TCA à 15%). Après incubation à 85°C pendant 30 min et refroidissement dans la glace pendant 10 min, les échantillons sont centrifugés à 3500×g pendant 10 min, à 4°C. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde =535nm. Le MDA est utilisé pour établir une courbe d'étalonnage. Le contenu en TBARS est exprimé en  $\mu\text{mol}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

### **III.4.1.2. Détermination de la peroxydation protéique**

La mesure de la peroxydation protéique est réalisée par le dosage des dérivés carbonylés selon **Levine *et al* (1990)**. 100  $\mu\text{l}$  de sérum sont déposés dans deux tubes, 500  $\mu\text{l}$  de HCl 2,5M (blanc d'échantillon) et 500  $\mu\text{l}$  de dinitrophénylhydrazine DNPH 10 Mm (échantillon) sont rajoutés. Les tubes contenant la DNPH sont ensuite placés à l'obscurité pendant 1 heure à la température ambiante (25°C), une agitation est effectuée toutes les 10-15 min.

500  $\mu\text{l}$  de TCA à 20% sont additionnés, le mélange est centrifugé à 11000 g pendant 3 min à 20°C, ensuite le surnageant est éliminé. Le culot est lavé 3 fois avec 1ml d'un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle (1v:1v) et le surnageant est éliminé à chaque lavage. Les protéines précipitées sont redissoutes dans 0,6ml de guanidine et la solution est incubée 15 min à 37°C. Une centrifugation à 11000×g durant 15min permet d'éliminer les débris insolubles.

Un spectre d'absorption est réalisé entre 250 et 300 nm pour obtenir les dérivés aldéhydes et les cétones, la concentration de ces derniers est calculée par différence d'absorbance entre le blanc et l'échantillon selon la formule suivante :  $C = \text{absorbance} / (\epsilon \cdot l)$  ( $\epsilon = 22000 / \text{nmol}\cdot\text{ml}^{-1}$  pour 380 nm). ( $\epsilon$  : coefficient d'extinction molaire spécifique à la longueur d'onde choisie). Les résultats sont exprimés en nmol/mg de protéine.

### **III.4.2. Détermination de la défense antioxydante**

#### **III.4.2.1. Analyse de l'acide urique (kit Biocon, Germany)**

Le dosage de l'acide urique est un dosage enzymatique colorimétrique. L'acide urique est converti par l'uricase en allantoïne et en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, sous l'action catalytique de la peroxydase, oxyde l'acide 3,5 dichloro-2-hydroxybenzensulfonique et le 4-aminophénazone pour former un complexe quinonéimine rouge violet, la lecture de l'échantillon est réalisée à 546 nm (490-550nm).

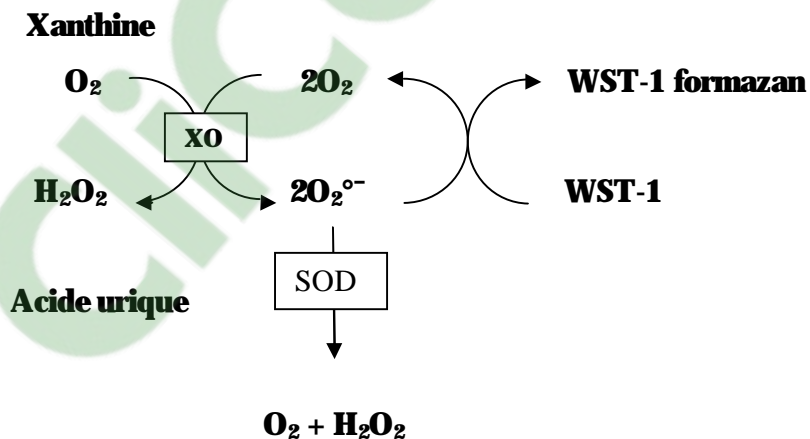


### III.4.2.2. Analyse de la bilirubine totale et directe (Kit biolab, France)

Le dosage de la bilirubine totale et directe est un dosage colorimétrique photométrique. Pour doser la bilirubine totale, il est nécessaire de rompre la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine. Cette étape est réalisée par l'addition de diméthyl sulfoxyde (DMSO) car en milieu aqueux, seule la bilirubine directe réagit. La réaction entre la bilirubine et l'acide sulfonique diazoté conduit à un composé coloré en milieu très acide ou basique, c'est l'azobilirubine, l'absorbance de ce dernier est proportionnelle à la concentration en bilirubine et est mesurée à une longueur d'onde variant entre 530 et 580 nm.

### III.4.2.3. Détermination de l'activité de la superoxyde dismutase (Fulka, Suisse)

L'analyse de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) au niveau sérique est réalisée par une méthode colorimétrique (SOD Assay Kit-WST) qui utilise un sel de tétrazolium soluble dans l'eau (WST; water-soluble tetrazolium salt) pour la détection des radicaux superoxydes ( $O_2^{\circ-}$ ) générés par la xanthine oxydase (XO) et la xanthine. La SOD catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et oxygène moléculaire selon la réaction suivante :



La lecture réalisée par spectrophotométrie se fait à une longueur d'onde = 450nm

#### **III.4.2.4. Détermination de l'activité de la glutathion réductase (SIGMA USA)**

L'évaluation indirecte de l'activité de la glutathion réductase se fait de deux manières :

L'oxydation du NADPH entraîne une diminution de l'absorbance dont la lecture se fait à une longueur d'onde de 340nm. La réduction du DTNB (5-5'-dithiobis (2- acide nitrobenzoïque) entraîne une augmentation de l'absorbance dont la lecture se fait à une longueur d'onde de 412 nm.

#### **III.4.2.5. Détermination de l'activité de la catalase sérique (Méthode de Aeibi, 1974)**

L'activité de la catalase est analysée par la mesure du taux de décomposition du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Le dosage s'effectue sur 250µl d'échantillon. A noter, que les hématies sont lavées 3 fois par le sérum physiologique (NaCl 9‰) avant le dosage.

250µl d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30mmol/l (diluer 0,34ml dans 100ml de tampon phosphate à 50mmol/l) et 250µl de tampon phosphate sont rajoutés. La solution est ensuite agitée et incubée pendant 5 min. La lecture réalisée par spectrophotométrie se fait à une longueur d'onde = 420nm rapidement après addition de 250µl de titanium sulfate TiOSO<sub>4</sub>.

### **III. Analyse statistique**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de student (STATISTICA, Statsoft 97).

T0 début de l'intervention, T1 un mois de suivi, T2 deux mois de suivi, T3 trois mois de suivi.

La comparaison des moyennes est réalisée :

- Entre patients traités et non traités à T1, T2, T3
- et dans le temps :
  - chez les patients traités à T1, T2, T3 comparés à T0
  - et chez les patients non traités à T1, T2, T3 comparés à T0.

# Patients traités vs patients non traités.

\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).

\*# P<0,05 \*\*### P<0,01 \*\*\*### P<0,001.

Résul tats

Clicours.COM

## **I. Consommation alimentaire au cours de la supplémentation en oméga 3 chez l'IRC**

### **I.1 Apport énergétique total (AET) chez les patients traités et non traités (Figure 9; Tableau IV)**

L'estimation de la consommation alimentaire réalisée par la méthode du rappel des 24 heures "Recall and Record" répété sur 3 jours montre que l'apport énergétique total (AET) exprimé en MJ/j est significativement augmenté chez les patients traités comparé aux patients non traités à T2 (+28%) et T3 (+22%) ( $p < 0,05$ ). D'autre part, l'AET est plus élevé à T2 (+16%) et T3 (+33%) chez le groupe de patients traités comparé à T0 ( $p < 0,05$ ).

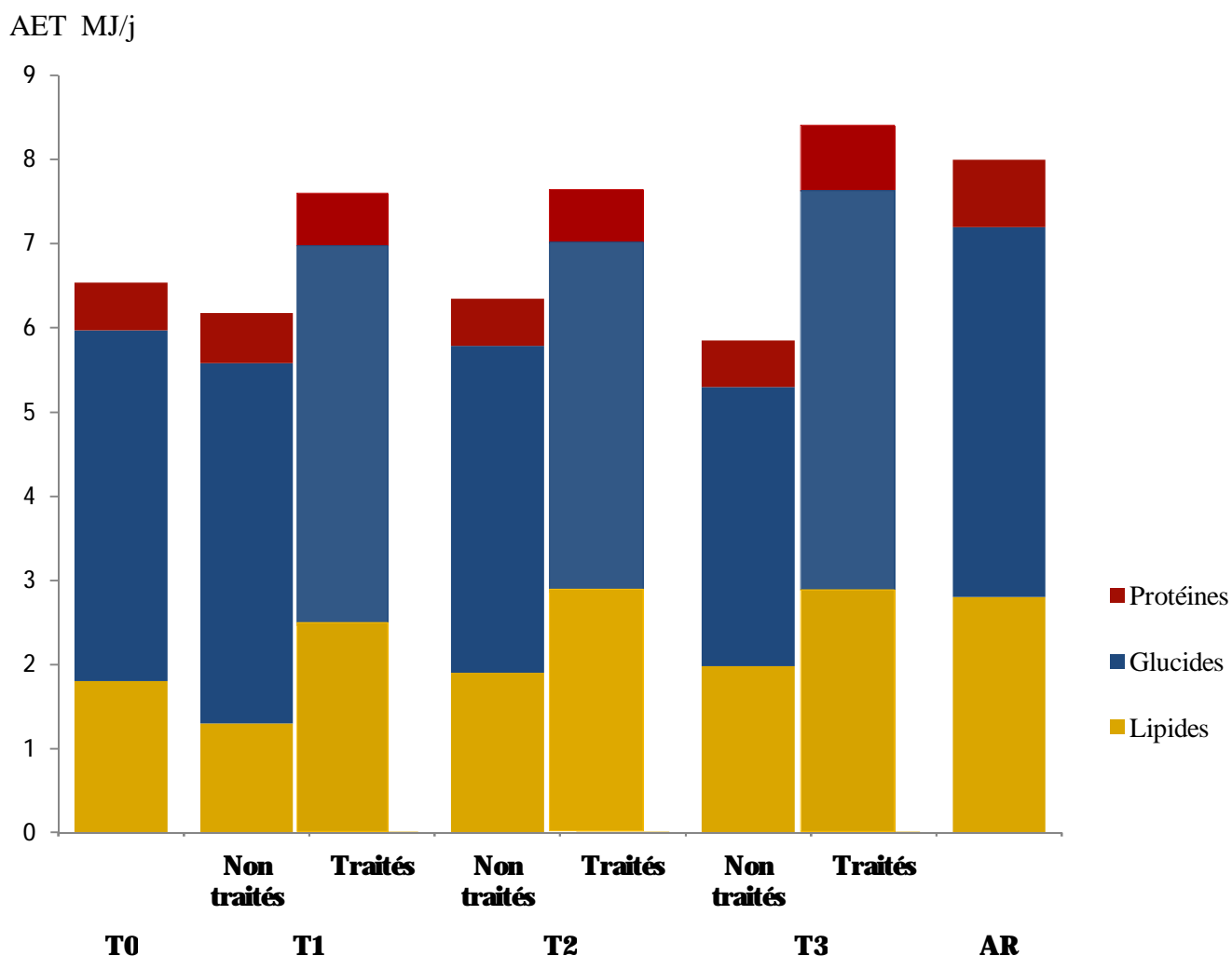
Un déséquilibre de la répartition énergétique de la ration est noté à T0. Exprimés en pourcentage de l'AET, les protéines, les glucides et les lipides représentent respectivement ; 8%, 65% et 27%.

Des apports protéiques similaires sont notés à T1, T2 et T3 chez les patients traités comparé aux non traités. L'apport glucidique est significativement augmenté à T3 chez les patients traités comparé aux patients non traités, et à T0 ( $p < 0,05$ ). L'apport lipidique est significativement augmenté à T2 et T3 chez les patients traités comparé aux patients non traités et à T0 ( $p < 0,05$ ) (**Figure 9**).

### **I.2 Répartition qualitative de la ration alimentaire (exprimée en % de l'apport global en nutriments) chez les patients traités et non traités (Tableau V)**

L'analyse qualitative de la ration alimentaire montre une amélioration de l'apport en protéines animales à T3 chez les patients traités comparés aux patients non traités et à T0 ( $p < 0,05$ ); alors que l'apport en protéines végétales présente des différences significatives à T1 (-29%) et T3 (+ 39%) chez les patients traités comparés aux patients non traités ( $p < 0,05$ ). D'autre part, des diminutions significatives de l'apport en protéines végétales sont notées à T2 et T3 chez les patients traités et les patients non traités, comparés à T0 ( $p < 0,05$ ).

Une augmentation significative des apports en glucides simples est notée à T2 (+ 58% ;  $p < 0,01$ ) et T3 (+ 38% ;  $p < 0,05$ ) chez les patients traités comparé aux patients non traités. D'autre part, une augmentation significative des apports en glucides simples est notée à T1 T2 et T3 chez les patients traités comparé à T0 ( $p < 0,05$ ).



**Figure 9 :** Apport énergétique total (AET); exprimé en MJ/j; et sa répartition en protéines, lipides et glucides chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. **AR** : apports recommandés (**Kopple; 2001**).

**Tableau IV** : Apport énergétique total (AET) ; exprimé en MJ/j; et sa répartition en protéines, lipides et glucides chez les patients traités et non traités.

	T0	T1		T2		T3		AR
		Non Traités	Traités	Non Traités	Traités	Non Traités	Traités	
AET (MJ/j)	6,78±0,3	6,08±1.56	7,58±0,2	6,16±0,3	7,87±0,2 #*	6,10±0,2	7,43±0,22 #*	8
Protéines (MJ/j)	0,57±0,02	0,60±0,15	0,60±0,08	0,56±0,01	0,71±0,10	0,55±0,04	0,76±0,07	0,8
% AET	8	9	9	9	9	9	10	10
Glucides (MJ/j)	4,17±0,1	4,28±2,1	4,5±0,2	3,89±0,25	4,12±0,11	3,32±0,15	4,8±0,11 #*	4,4
% AET	65	70	60	63	56	64	55	55
Lipides (MJ/j)	1,80±0,1	1,3±0,6	2,5±0,1	1,9±0,2	2,90±0,2 *#	1,98±0,58	2,88±0,3 *#	2,8
% AET	27	21	32	28	35	27	35	35

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités. \*Patients traités et non traités vs T0 (Début de l'étude). \*#P<0,05 ; \*\*##P<0,01 ; \*\*\*### P<0,001.

**AR** : apports recommandés (**Kopple ; 2001**).

**Tableau V** : Répartition qualitative en protéines, lipides et glucides (exprimée en pourcentage de l'apport global en nutriments) chez les patients traités et non traités.

AET	T0	T1		T2		T3		AR
		Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités	
Protéines Animales (%)	38	41	58*	55*	52*	69*	57#*	60
Protéines végétales (%)	62	59	42**	45*	48*	31*	43#*	40
Glucides simples (%)	18	20	25*	19	30###*	21	29#*	40
Glucides complexes (%)	82	80	75#	81	70#**	79	61#*	60
Fibres (g)	36	35	35	30	34	29	33	30
AGPI (%)	30	35	25#*	32	26#*	30	23#*	25
AGMI (%)	37	36	38	35	44#*	33	49#*	50
AGS (%)	33	29	37*	23	30*	37	28#*	25
Cholestérol (mg)	180	190	230	175	225	225	228	< 300

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).\*#P<0,05 ; \*\*##P<0,01 ; \*\*\*### P<0,001.

**AR** : apports recommandés (**Kopple, 2001**).

La consommation des glucides complexes est significativement diminuée chez les patients traités, comparé aux patients non traités à T1 (-6%), T2 (-14%), et T3 (-23%).

Les apports en fibres et en cholestérol sont proches des apports recommandés chez l'IRC avant dialyse.

Les apports en acide gras polyinsaturés (AGPI) sont diminués à T1, T2, et T3 chez les patients traités, comparé aux patients non traités et à T0, respectivement ( $p < 0,05$ ). Alors que les apports en acide gras saturés (AGS) sont augmentés à T3 chez les patients traités, comparé aux patients non traités ( $p < 0,05$ ) ; ainsi qu'à T1, T2, et T3 chez les patients traités comparé à T0 ( $p < 0,05$ ). Quant aux apports en acide gras monoinsaturés (AGMI), ils sont augmentés à T2 et T3 chez les patients traités, comparé respectivement aux patients non traités et à T0, ( $p < 0,05$ ).

### **I.3. Consommation des groupes d'aliments (exprimés en g/j) chez les patients traités et non traités (Tableau VI)**

L'analyse qualitative de la consommation alimentaire des différents groupes d'aliments montre que celle-ci est plus proche des recommandations nutritionnelles chez le groupe de patients traités comparés aux non traités.

En effet, des consommations plus importantes de lait et produits laitiers; sont notés à T1, T2 et T3 chez les patients traités, comparé respectivement aux patients non traités et à T0 ( $p < 0,01$ ).

Le groupe viande, poissons et œufs (VPO) présente une augmentation significative à T1 (+25%) et T3 (+56%) chez les patients traités comparé aux patients non traités ( $p < 0,05$ ), ainsi qu'une augmentation significative à T1, T2 et T3 comparé à T0 ( $p < 0,05$ ).

La consommation de fruits et légumes cuits; céréales, féculents, et pomme de terre est plus importante à T2 ( $p < 0,05$ ) et T3 ( $p < 0,01$ ) chez les patients traités, comparé aux patients non traités. D'autre part, une augmentation significative de leurs consommation est notée à T2 ( $p < 0,01$ ) et T3 ( $p < 0,001$ ) chez les patients traités, comparé à T0.

La consommation de fruits et légumes crus présente une augmentation significative à T3 (+53%) chez les patients traités comparé aux patients non traités ; ainsi qu'une augmentation significative à T2 (+58%) et T3 (1,8 fois plus élevé) comparé à T0.

Une diminution significative des consommations de matières grasses est notée à T3 chez les patients traités, comparé aux patients non traités et à T0, respectivement ( $p < 0,05$ ).



**Tableau VI :** Consommation des groupes d'aliments exprimés en g/j chez les patients traités et non traités.

	T0	T1		T2		T3		AR
		Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités	
Lait et Produits laitiers	85±9	95±14	121±14***##	99±28	137±14***##	95±12	160±35***##	180
Viandes, Poissons et Œufs (V.P.O)	35±12	32±4.14	40±0.64*#	39±23	48±14*	45±10	70±25*#	50
Légumes et fruits <b>cuits</b>	255±66	230±15	262±85	238±72	393±108***#	238±65	462±99***##	500
Légumes et fruits <b>crus</b>	125±26	130±75	138±15	139±13	198±10*	167±62	255±92***#	50
Pain, Céréales, Riz, Pâtes	278±55	270±95	302±26*#	267±56	326±89***#	298±15	411±85***###	400
Corps gras	80±12	85±12	77±25	79±32	45±33***##	95±15	55±0.75***#	60
Produits sucrés	95±18	87±13	78±22	79±8.6	69±8.6#	89±8	59±16#	60

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités. \* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).

\*#P<0,05 ; \*\*##P<0,01 ; \*\*\*### P<0,001.

**AR** : apports recommandés (**Kopple; 2001**).

## II. Variations de la Fonction rénale et des paramètres lipidiques et apolipoprotéiques au cours de la supplémentation en oméga-3 chez les patients IRC.

### II.1. Teneurs sériques en créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et en urée ( $\text{mmol/L}$ ) et filtration glomérulaire chez les patients traités et non traités (Tableau VII)

Aucune différence significative n'est notée dans les teneurs sériques en créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ), en urée ( $\text{mmol/L}$ ) ainsi que dans les valeurs de la filtration glomérulaire (FG ; exprimée en  $\text{ml/L}$ ) chez les patients traités, comparé aux patients non traités, à T0, T1, T2 et T3.

**Tableau VII :** Teneurs sériques en créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ), en urée ( $\text{mmol/L}$ ) et filtration glomérulaire chez les patients traités et non traités.

	T0	T1		T2		T3	
		Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
Créatinine (mmol/ml)	189±70	151±57	216±87	170±56	207±74	109±47	220±54
Urée (mmol/ml)	14,27±4,83	11,05±4,75	14,60±3,63	11,50±3,08	15,71±2	12,13±3,4	18,52±2
Filtration glomérulaire (FG) (ml/L)	75±15	70±10	75±8	72±6	80±12	75±8	82±6

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle.

## **II.2. Teneurs sériques (mmol/L) en triglycérides (TG) et cholestérol total (CT) chez les patients traités et non traités (Figure 10)**

Une diminution significative des teneurs sériques en triglycérides (TG) est notée chez les patients traités, comparé aux patients non traités. En effet, cette réduction est de 43% à T1 ( $P<0,05$ ), 48% à T2 ( $P<0,05$ ) et 67% à T3 ( $P<0,01$ ).

Une diminution progressive des teneurs sériques en triglycérides est notée chez les patients traités, à T1 ( $P<0,05$ ), T2 ( $P<0,05$ ) et T3 ( $P<0,01$ ) comparé au début de l'intervention (T0).

Alors que chez les patients non traités, aucune variation n'a été notée à T1, T2 et T3 comparé au début de l'intervention (T0).

Aucune différence significative n'est notée dans les teneurs sériques en cholestérol total (CT) entre les deux groupes de patients traités et non traités à T1, T2 et T3.

Cependant, une diminution significative de 11% des teneurs sériques en cholestérol total est notée à T3 chez les patients traités comparés à T0 ( $P<0,05$ ).

## **II.3. Teneurs sériques (g/L) en apo A1 et apo B chez les patients traités et non traités (Figure 11)**

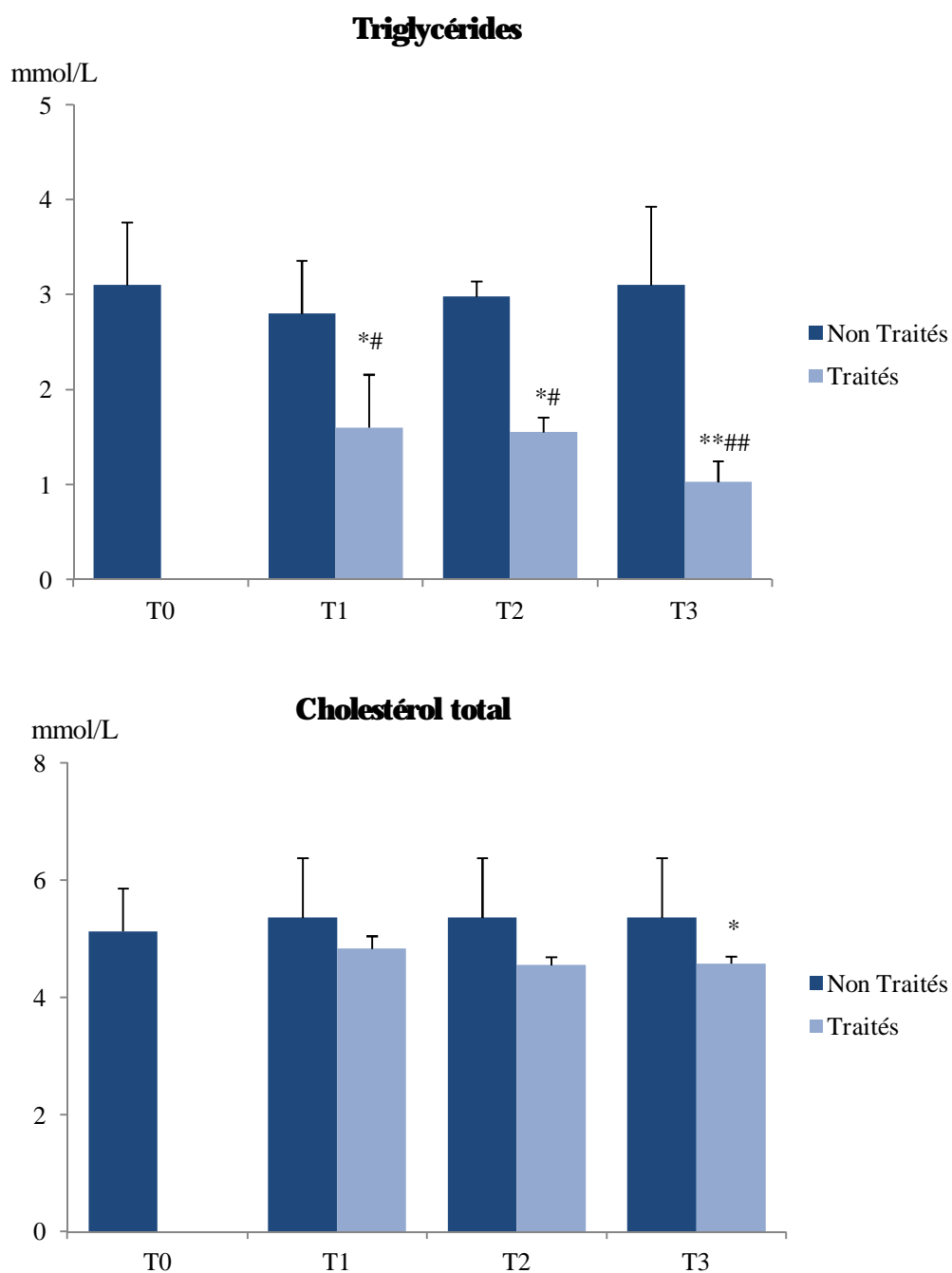
Aucune différence significative des teneurs sériques en apo B n'est notée entre les deux groupes de patients traités et non traités à T1, T2 et T3. Cependant une diminution significative de 26% des teneurs sériques en apo B est notée à T2 chez les patients traités comparés à T0 ( $P<0,05$ ). Chez les non traités, aucune modification des teneurs sériques en apo B n'a été notée à T1, T2 et T3, comparé au début de l'intervention (T0).

Aucune différence significative n'est notée dans les teneurs sériques en apo-AI entre les deux groupes de patients traités et non traités à T1, T2 et T3. De plus, aucune modification de ces teneurs n'a été notée chez les patients traités et non traités à T1, T2 et T3 comparé au début de l'intervention (T0).

## **II.4. Teneurs en protéines et lipides des lipoprotéines chez les patients traités et non traités**

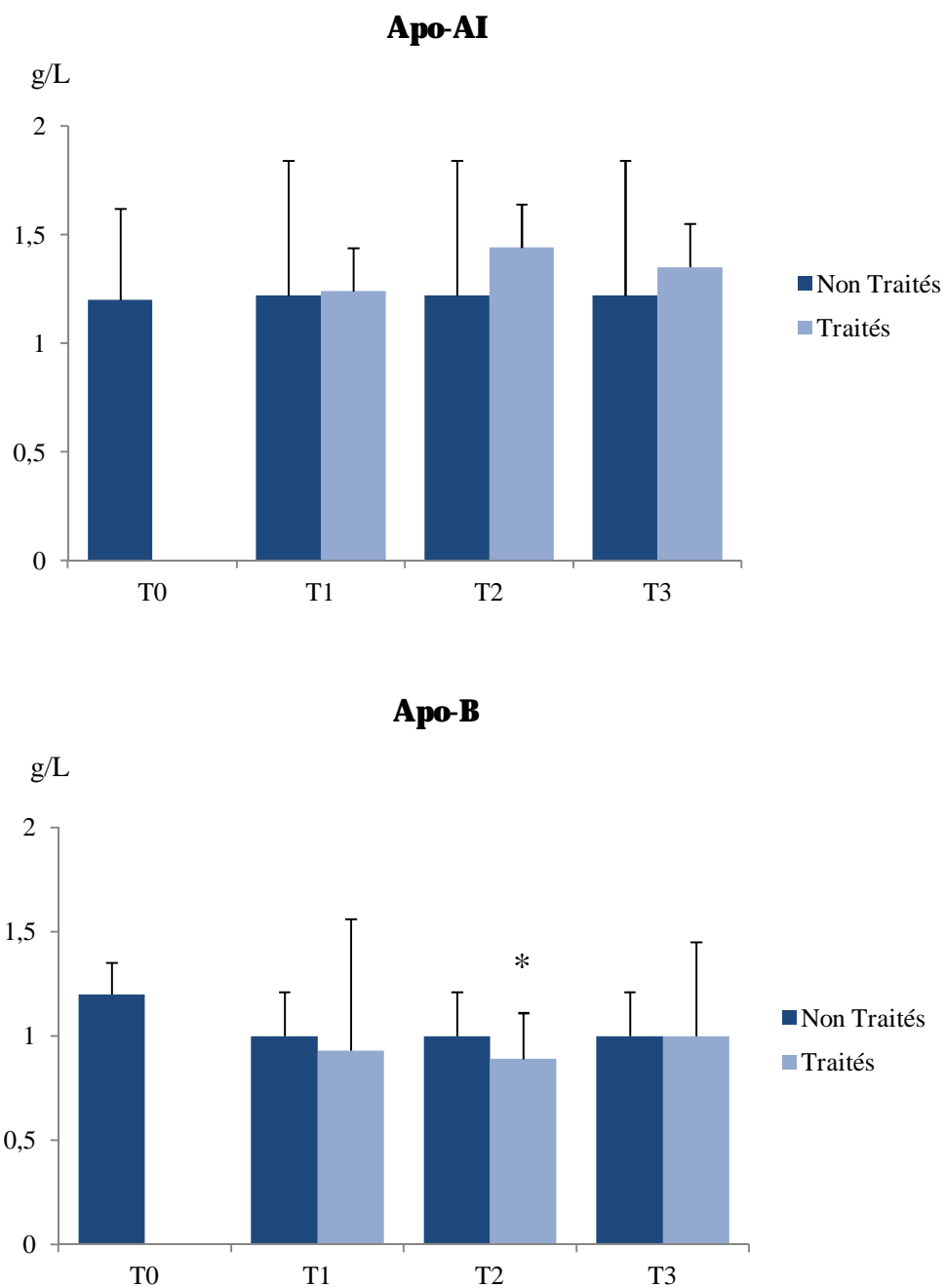
### **II.4.1 Composition des VLDL (Figure 12)**

Aucune différence significative des concentrations en PT- VLDL n'est notée entre les deux groupes de patients traités et non traités. Cependant, une diminution de 10% des concentrations en PT- VLDL est notée à T3 chez les patients traités comparés à T0 ( $P<0,05$ ).



**Figure 10 :** Teneurs sériques (mmol/L) en triglycérides (TG) et cholestérol total (CT) chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).\*#P<0,05 ; \*\*###P<0,01.



**Figure 11 :** Teneurs sériques (g/L) en apo A1 et apo B chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités. \* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude). \*#P<0,05.

Une diminution significative et progressive des concentrations en TG- VLDL est notée chez les patients traités comparé aux non traités. En effet, cette réduction est de 43% à T1 ( $P<0,05$ ), 40% à T2 ( $P<0,05$ ) et 41% à T3 ( $P<0,01$ ).

D'autre part, une diminution progressive des concentrations en TG- VLDL est notée chez les patients traités, à T1 ( $P<0,05$ ), T2 ( $P<0,05$ ) et T3 ( $P<0,01$ ), respectivement, comparé au début de l'intervention (T0).

Comparé aux non traités, les patients traités ne présentent aucune différence significative des teneurs en CT-VLDL et PL-VLDL. De même ces teneurs ne présentent aucune différence significative chez les deux groupes de patients traités et non traités comparé au début de l'intervention (T0).

#### **II.4.2 Composition des LDL (Figure 13)**

Aucune différence significative des concentrations en PT- LDL n'est notée entre les deux groupes de patients traités et non traités. Cependant, une diminution de 26% des concentrations en PT- LDL est notée à T2 chez les patients traités comparés à T0 ( $P<0,05$ ).

Une diminution significative des concentrations en TG- LDL est notée chez les patients traités comparé aux non traités à T3. En effet, cette réduction est de -47% ( $P<0,01$ ).

D'autre part, une augmentation progressive des concentrations en TG- LDL est notée chez les patients traités et non traités, à T2 ( $P<0,01$ ), et T3 ( $P<0,01$ ), respectivement, comparé au début de l'intervention (T0).

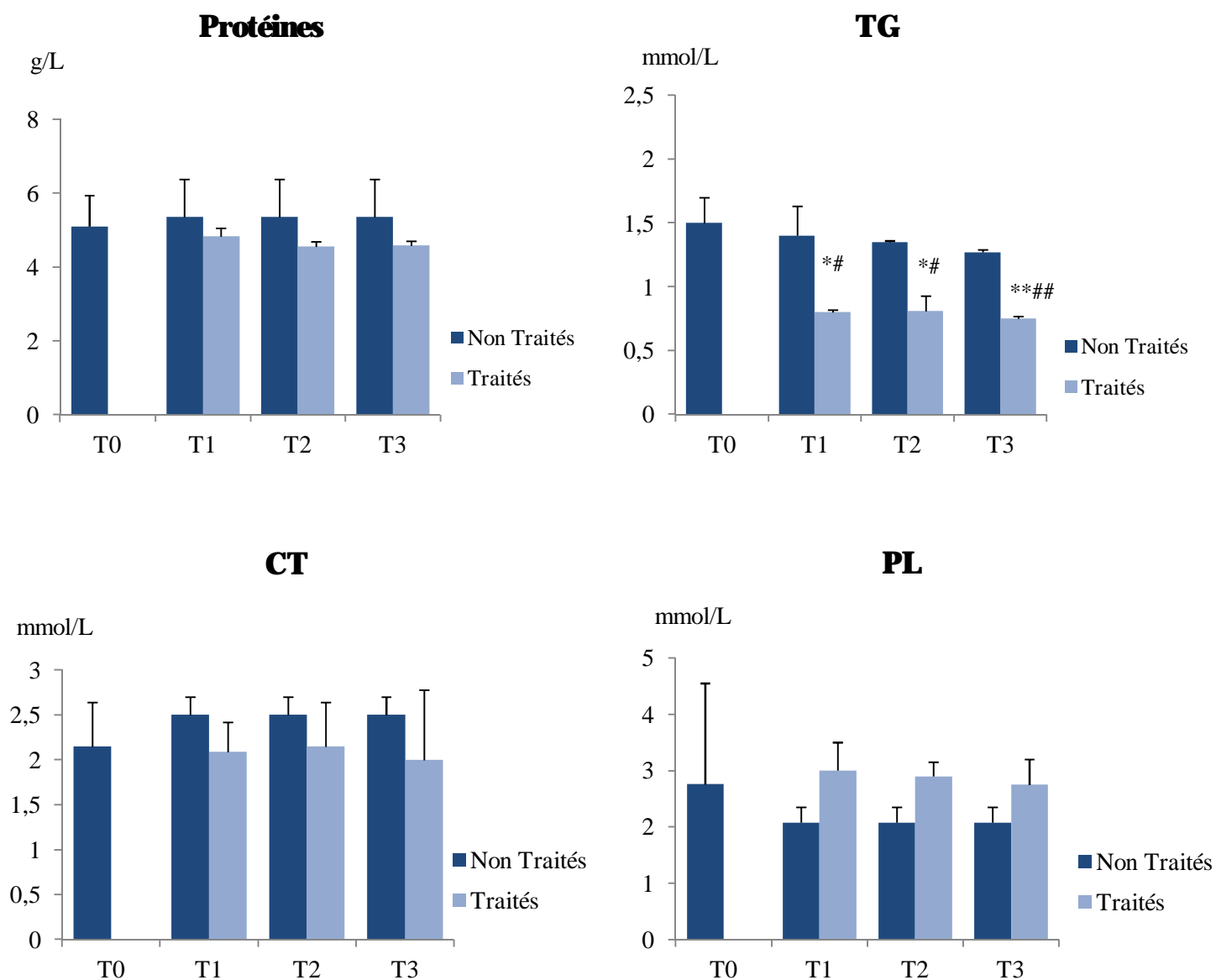
Aucune différence significative des concentrations en CT- LDL n'est notée entre les deux groupes de patients traités et non traités. Cependant, une diminution de 27% des concentrations en CT- LDL est notée à T3 chez les patients traités comparés à T0 ( $P<0,05$ ).

Comparé aux non traités, les patients traités ne présentent aucune différence significative des teneurs en PL-LDL. De même, aucune différence significative n'est notée dans les teneurs en PL-LDL à T1, T2 et T3 chez les deux groupes de patients traités et non traités comparé au début de l'intervention (T0).

#### **II.4.3 Composition des HDL<sub>2</sub> (Figure 14)**

Comparé aux non traités, le groupe de patients traités ne présentent aucune différence significative des teneurs en PT-HDL<sub>2</sub>, TG- HDL<sub>2</sub> et PL- HDL<sub>2</sub>. De même ces teneurs ne présentent aucune différence significative chez les deux groupes de patients traités et non traités comparé au début de l'intervention (T0).

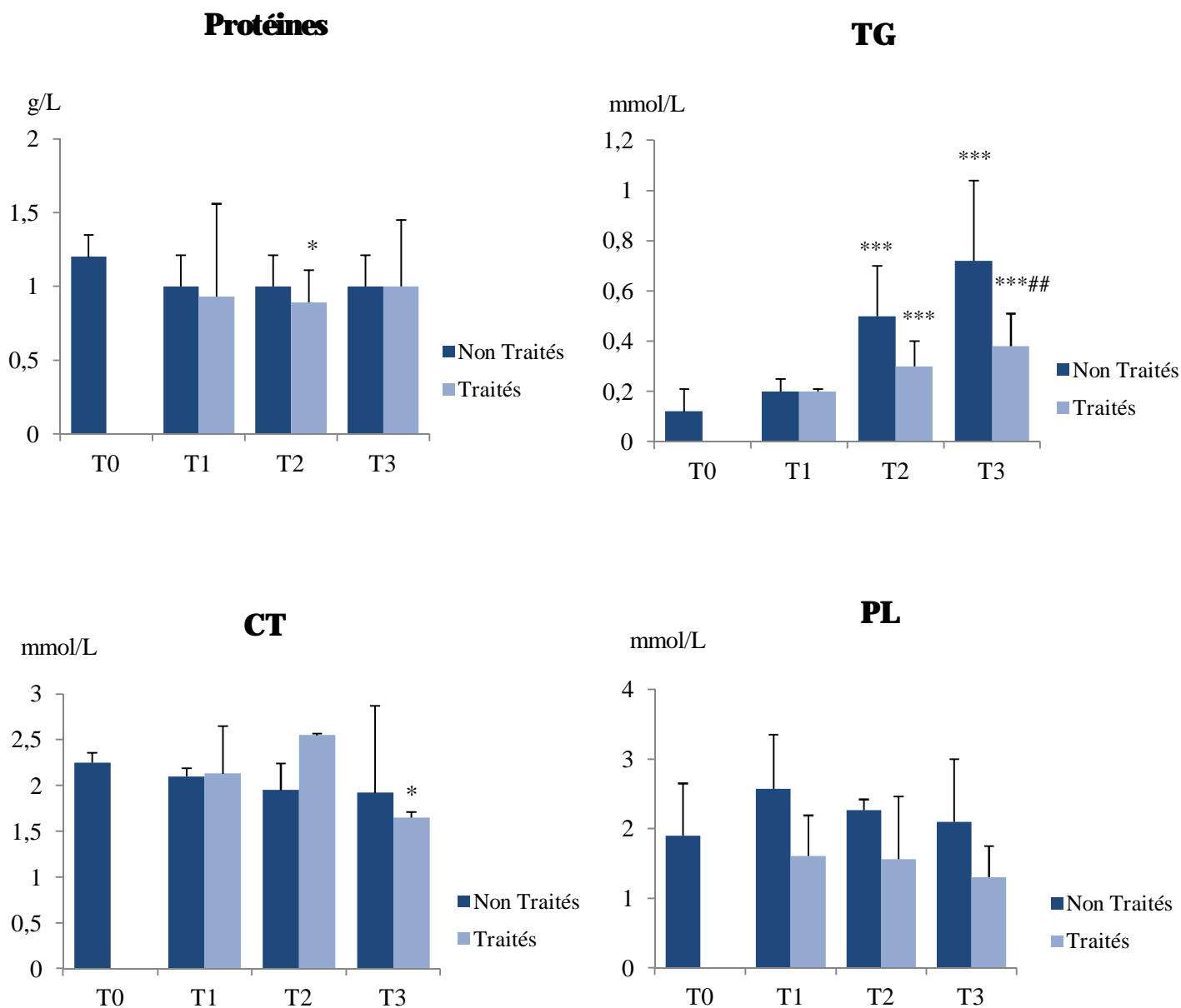
## VLDL



**Figure 12 :** Composition des VLDL chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités. \* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude). \*#P<0,05 ; \*###P<0,01.

## LDL



**Figure 13:** Composition des LDL chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités. \* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude). \*#P<0,05.



Aucune différence significative des concentrations en CT- HDL<sub>2</sub> n'est notée entre les deux groupes de patients traités et non traités. Cependant, une diminution de 35% des concentrations en CT- HDL<sub>2</sub> est notée à T3 chez les patients traités comparés à T0 (P<0,05).

#### **II.4.4 Composition des HDL<sub>3</sub> (Figure 15)**

Aucune différence significative des concentrations en PT- HDL<sub>3</sub> n'est notée entre les deux groupes de patients traités et non traités. Cependant, une diminution de 26% des concentrations en PT- HDL<sub>3</sub> est notée à T2 chez les patients traités comparés à T0 (P<0,05). Aucune différence significative des concentrations en PT- HDL<sub>3</sub> n'est notée entre les deux groupes de patients traités et non traités.

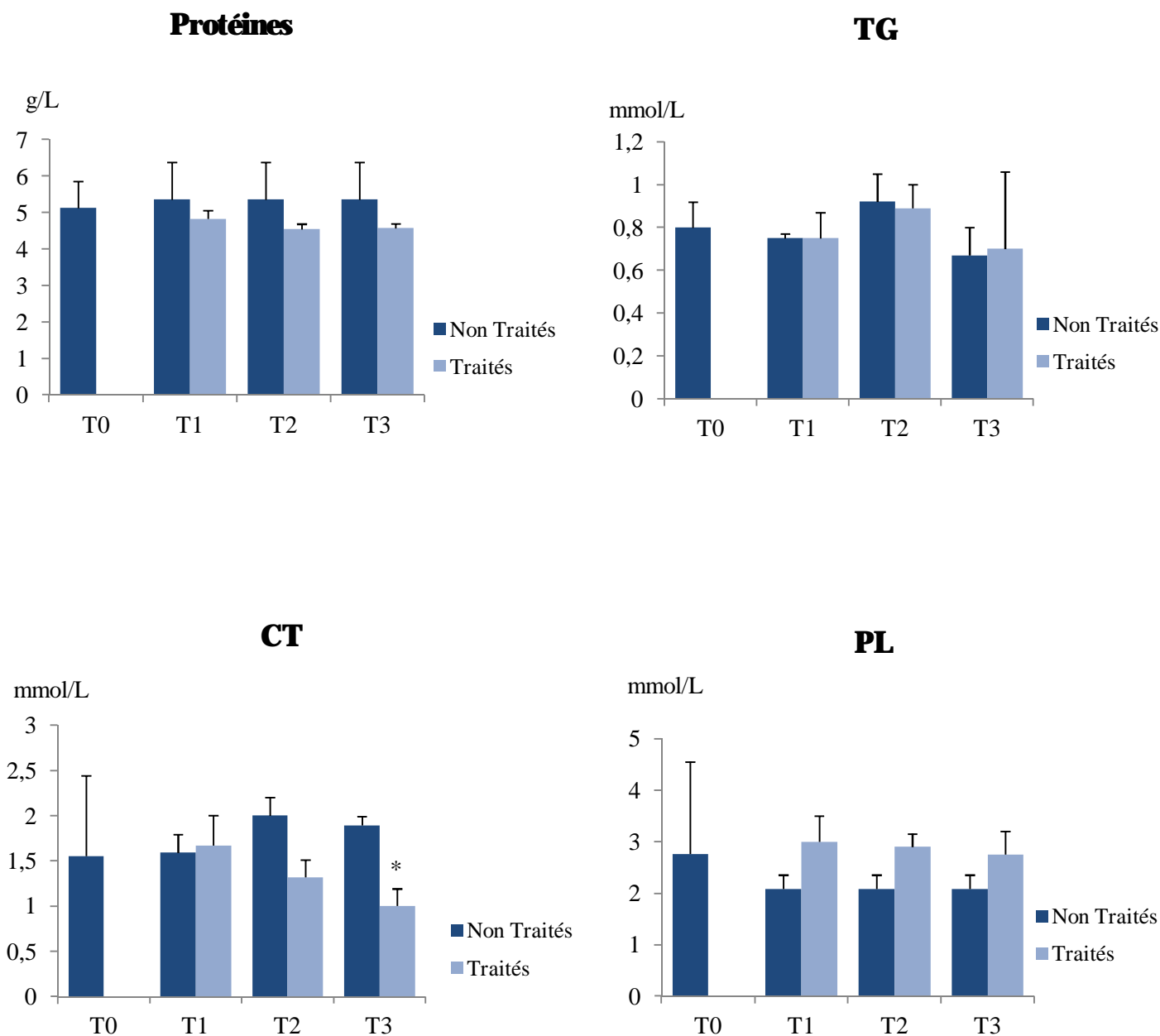
Comparé aux non traités, le groupe de patients traités ne montre aucune différence significative des teneurs en TG-HDL<sub>3</sub>, CT- HDL<sub>3</sub> et PL- HDL<sub>3</sub>. De même ces teneurs ne présentent aucune différence significative chez les deux groupes de patients traités et non traités, comparé au début de l'intervention (T0).

#### **II.5. Rapports d'athérogénécité chez les patients traités et non traités (Tableau VIII)**

Les valeurs des rapports d'athérogénécité CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et Apo B/Apo AI sont significativement diminuées à T3 chez les patients traités comparés à T0 (P<0,05). En effet, des diminutions de 29% du rapport CT/C-HDL et de 32% du rapport CT/C-LDL sont notées à T3 chez les patients traités comparés à T0. D'autre part, le rapport Apo B/Apo AI présente une augmentation de 51% à T2 ainsi qu'une diminution de 27% à T3 chez les patients traités, comparés à T0.

Aucune différence significative n'est notée entre les deux groupes de patients (groupe traités et groupe non traités).

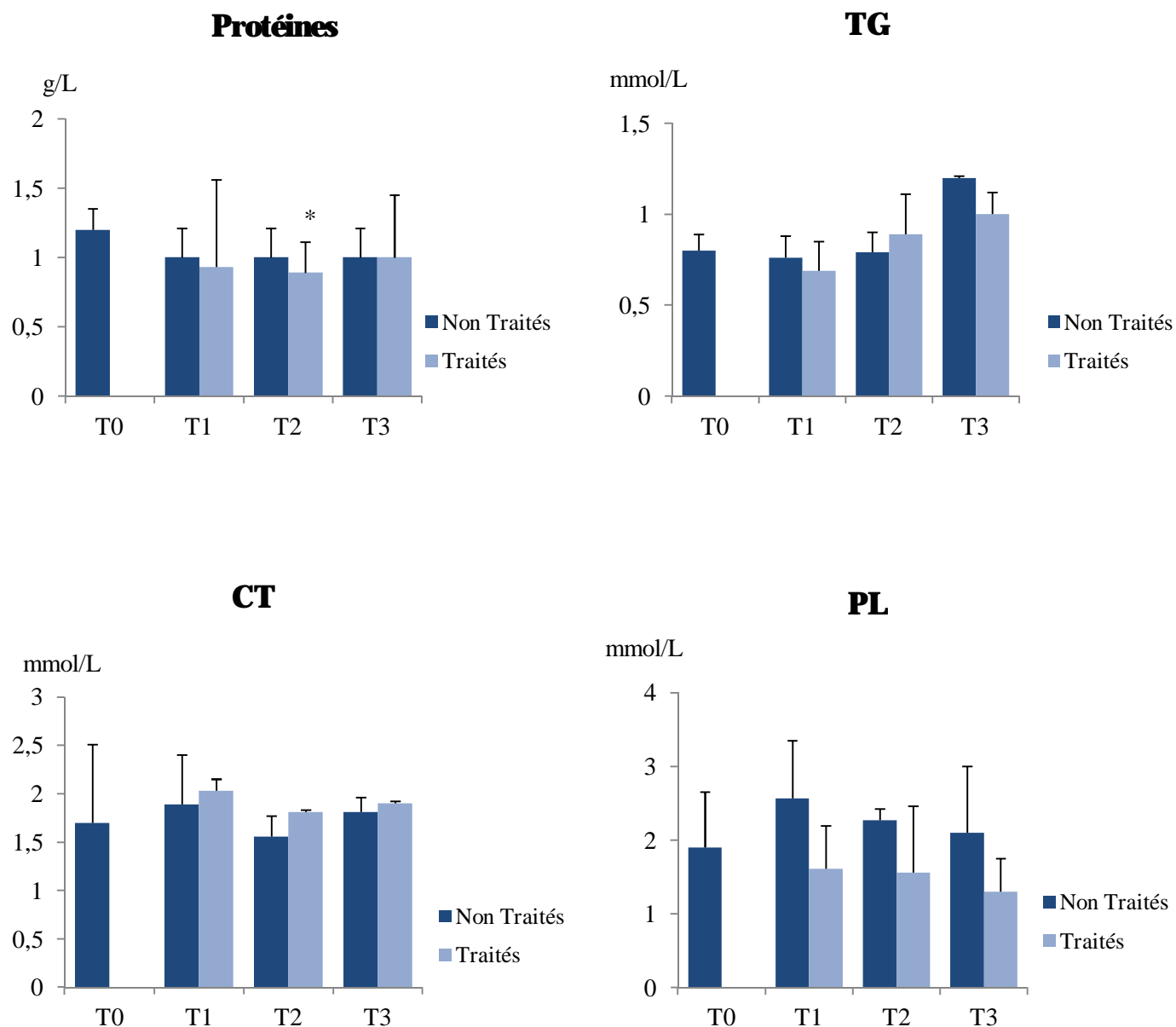
## HDL<sub>2</sub>



**Figure 14 :** Composition des HDL<sub>2</sub> chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude). \* P<0,05.

## HDL<sub>3</sub>



**Figure 15 :** Composition des HDL<sub>3</sub> chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude). \* P<0,05.

**Tableau VIII :** Rapports d'athérogénéicité chez les patients traités et non traités.

	T0	T1		T2		T3	
		<b>Non traités</b>	<b>Traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>Traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>Traités</b>
CT/C-HDL (mmol/ml)	2,83±1,11	2,10±0,11	2,43±0,52	1,95±0,21	2,11±0,023	1,71±0,45	2,00±0,06*
CT/C-LDL (mmol/ml)	1,90±0,75	2,57±0,78	1,61±0,58	2,27±0,15	1,56±0,90	2,10±0,90	1,30±0,45*
Apo B/ ApoAI	1,06±0,42	1,50±0,50	1,33±0,30	0,82±0,42	1,61±0,30*	1,12±0,33	1,35±0,40*

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).\* P<0,05.

### **III. Variation des marqueurs de l'inflammation au cours de la supplémentation en oméga 3 chez les patients IRC (Figure 16)**

#### **III.1. Teneurs sériques en hémoglobine (g/dL) et fibrinogène (g/L) chez les patients traités et non traités (Figure 16)**

Comparé aux non traités, les teneurs sériques en hémoglobine ne présentent aucune différence significative chez les patients traités. De même, ces teneurs ne varient pas chez les deux groupes de patients traités et non traités comparé au début de l'intervention (T0).

Une diminution significative des teneurs sériques en fibrinogène de - 35% est notée à T3 chez les patients traités comparé aux patients non traités ( $p < 0,05$ ). D'autre part, les concentrations en fibrinogène diminuent de -37% à T3 chez le groupe de patients traités comparé au début de l'intervention (T0) ( $p < 0,05$ ).

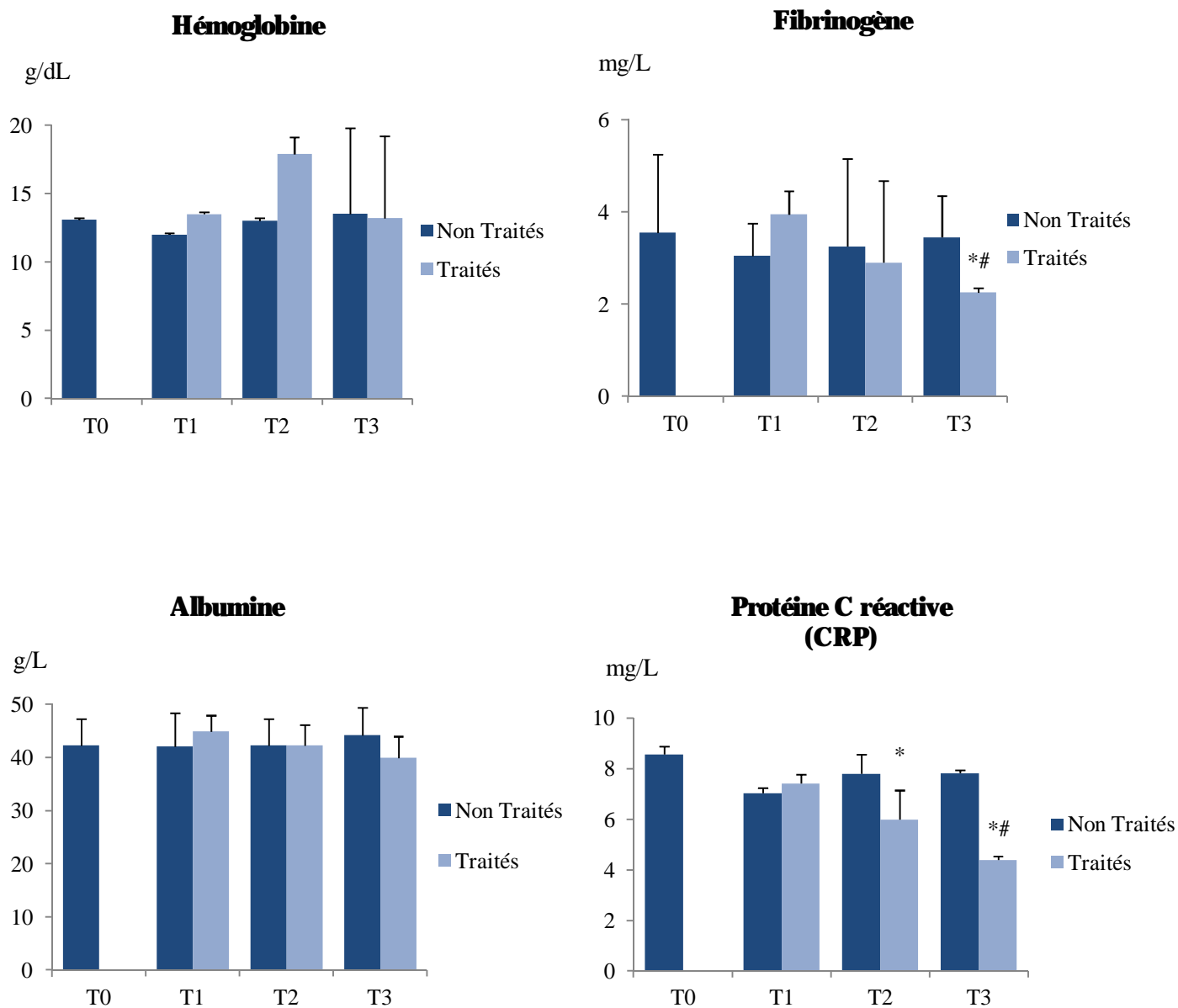
#### **III.2. Teneurs sériques en albumine (g/L) chez les patients traités et non traités (Figure 16)**

Les teneurs sériques en albumine ne varient pas en fonction de la supplémentation en oméga 3. De même, aucune variation n'est notée chez les patients traités et non traités à T1, T2 et T3 comparé au début de l'intervention (T0).

#### **III.3. Teneurs sériques en Protéine C Réactive (CRP) (exprimés en mg/L) chez les patients traités et non traités (Figure 16)**

Les concentrations sériques en protéines C diminuent de 44% à T3 chez les patients traités comparés aux patients non traités.

Une diminution progressive des concentrations sériques en protéines C est notée à T2 (-30%) et T3 (-49%) chez le groupe de patients traités comparé à T0 (début de l'intervention nutritionnelle) ( $p < 0,05$ ).



**Figure 16 :** Variation des marqueurs de l'inflammation en fonction de la supplémentation en oméga 3 chez l'IRC.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).\*#P<0,05.

## **IV. Variation des teneurs sériques en TBARS et carbonyles au cours de la supplémentation en oméga-3 chez les patients IRC (Figure 17)**

### **IV.1. Teneurs sériques en substances réagissant à l'acide thiobarbiturique (TBARS) chez les patients traités et non traités (Figure 17)**

Chez les patients traités, les teneurs sériques en TBARS présentent une diminution de -25% à T1 ( $p<0,05$ ) et de -54% à T3 ( $p<0,001$ ), comparé aux non traités.

Une diminution progressive des teneurs sériques en TBARS est notée à T1 (-30%), T2 (-36%) et T3 (-53%), chez les patients traités, comparé à T0 (début de l'intervention nutritionnelle) ( $p<0,001$ ).

### **IV.2. Teneurs sériques en carbonyles chez les patients traités et non traités (Figure 17)**

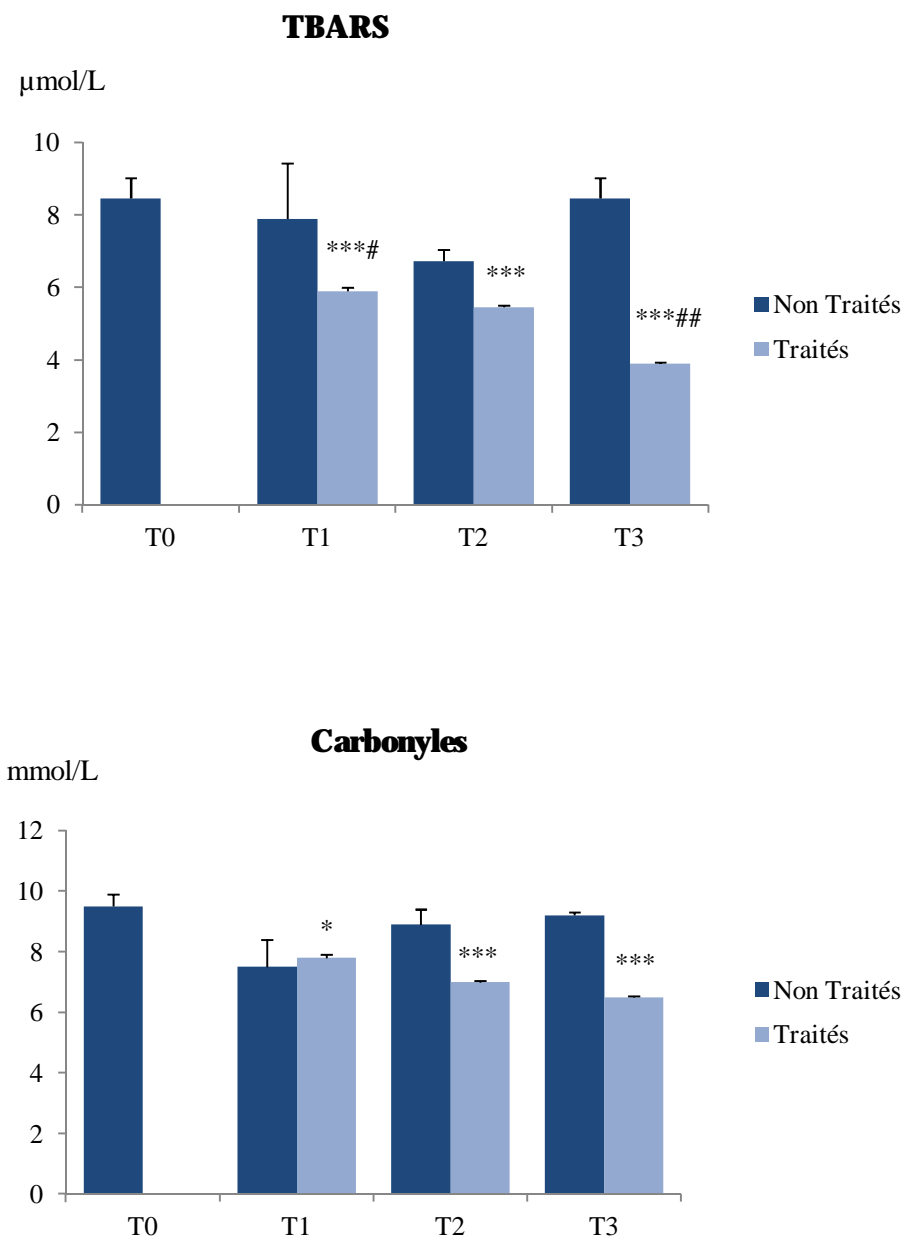
Aucune différence significative dans les teneurs sériques en carbonyles n'est notée chez les patients traités comparé aux patients non traités. Cependant, des diminutions significatives sont notées à T1 (-18% ;  $p<0,05$ ), T2 (-27% ;  $p<0,05$ ) et T3 (-32% ;  $p<0,05$ ) chez les patients traités comparé à T0.

## **V. Variation de la défense antioxydante au cours de la supplémentation en oméga 3 chez les patients IRC**

### **V.1. Teneurs sériques en bilirubine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et en acide urique ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les patients traités et non traités (Figure 18)**

Aucune différence significative n'est notée dans les teneurs sériques en bilirubine chez les patients traités comparé aux patients non traités et à T0 durant toute l'intervention nutritionnelle.

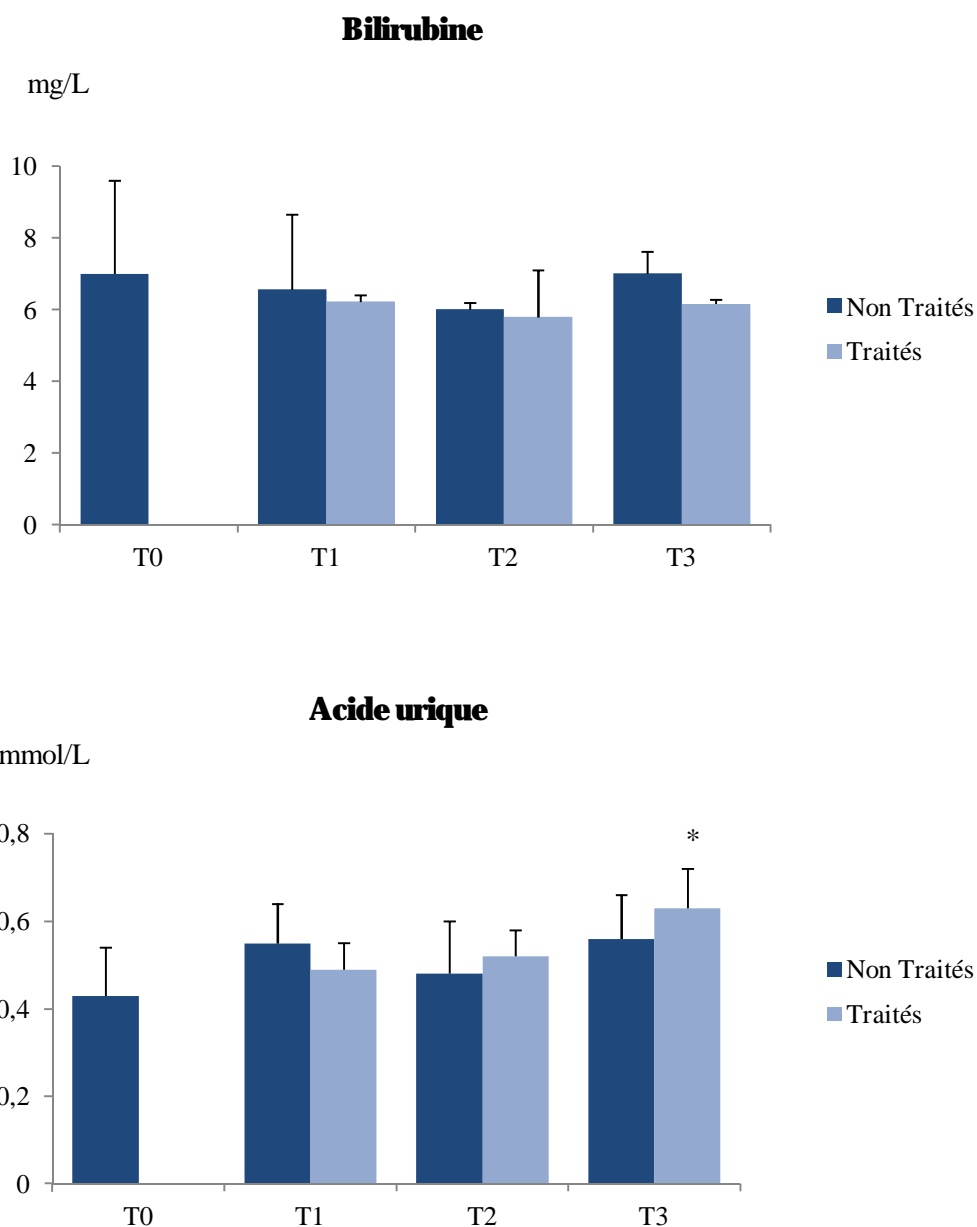
Aucune différence significative n'est notée dans les concentrations sériques en acide urique entre les deux groupes de patients traités et non traités pendant toute la durée de l'intervention nutritionnelle. Cependant, ces concentrations présentent une augmentation significative de +46% à T3 chez le groupe de patients traités comparés à T0 ( $p<0,05$ ).



**Figure 17 :** Variation des teneurs sériques en TBARS et carbonyles au cours de la supplémentation en oméga 3 chez l'IRC.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).\*#P<0,05 ; \*\*##P<0,01 ; \*\*\*### P<0,001.





**Figure 18 :** Teneurs sériques en bilirubine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et en acide urique ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).\*#P<0,05.

---

## **V.2. Variations de l'activité des enzymes antioxydantes (U. ml<sup>-1</sup>) chez les patients traités et non traités (Figure 19)**

L'analyse de l'activité des enzymes antioxydantes montre des variations de leurs activités lors de la supplémentation en oméga 3. En effet, l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) est augmentée chez les patients traités comparé aux non traités à T1 (29% ;  $p<0,05$ ), T2 (37% ;  $p<0,001$ ) et T3 (32% ;  $p<0,001$ ).

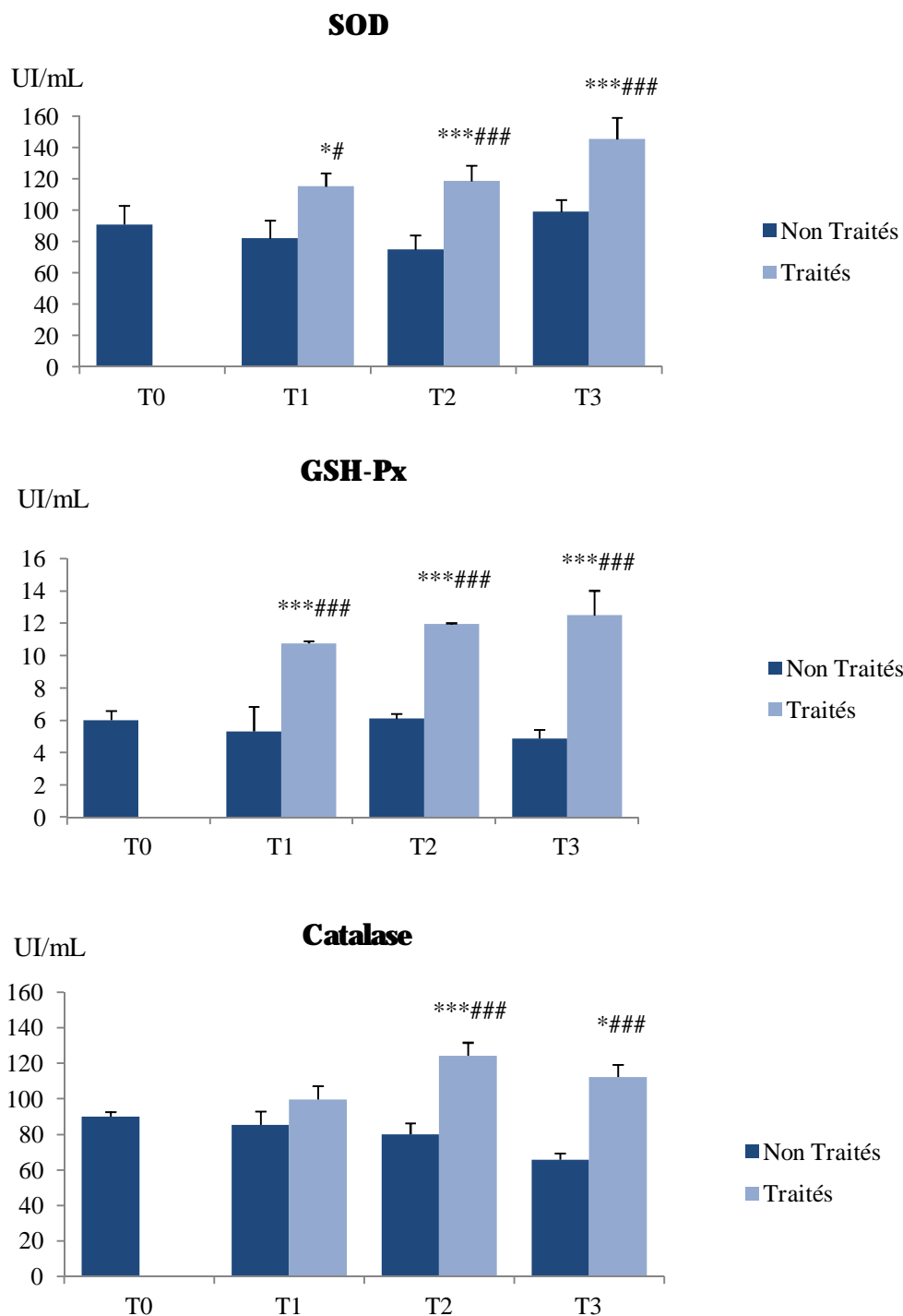
D'autre part, l'activité de la SOD est 1,2 fois, 1,3 fois et 1,6 fois plus élevée à T1 ( $p<0,05$ ), T2 ( $p<0,001$ ) et T3 ( $p<0,001$ ), respectivement, chez le groupe de patients traités comparés à T0. Alors qu'aucune variation n'est notée chez les non traités.

Une augmentation significative de l'activité de la glutathion peroxydase (GSH-Px) est observée chez les patients traités comparé aux patients non traités à T1 (51% ;  $p<0,001$ ), T2 (49% ;  $p<0,001$ ) et T3 (74% ;  $p<0,001$ ).

De plus, l'activité de la glutathion GSH-Px est 1,7 fois, 1,98 fois et 2,07 fois plus élevée à T1, T2 et T3, respectivement, chez les patients traités comparés à T0 ( $p<0,001$ ).

L'activité enzymatique de la catalase augmente significativement à T2 (36%) et T3 (41%) chez les patients traités, comparés aux patients non traités ( $P<0,001$ ) et augmente significativement à T2 (+36% ;  $p<0,01$ ) et T3 (+23% ;  $p<0,01$ ) comparé à T0.

Aucune variations de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, GSH-Px et catalase) n'est notée chez les patients non traités comparé au début de l'intervention nutritionnelle (T0).



**Figure 19 :** Variation de l'activité des enzymes antioxydantes (UI. ml<sup>-1</sup>) chez les patients traités et non traités.

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. # Patients traités vs patients non traités.\* Patients traités et non traités à T1, T2, T3 vs T0 (Début de l'étude).\*#P<0,05 ; ####P<0,01 ; ##### P<0,001.

# Discussion

Le but de cette étude est d'évaluer l'effet d'une supplémentation en acide gras polyinsaturés oméga 3 à dose physiologique, sur la dyslipidémie, le statut pro oxydant/antioxydant et quelques marqueurs de l'inflammation chez des patients insuffisants rénaux chroniques, de l'ouest Algérien.

Un dépistage de la dyslipidémie à été réalisé chez 80 patients IRC au stade modéré, 40 patients ont été retenus dans l'étude (H/F : 22/18; âges  $61 \pm 14$  ans). Tous les patients ont reçu des conseils nutritionnels adaptés à l'insuffisance rénale chronique (IRC) avant dialyse.

Les patients ont été randomisés en deux groupes; un groupe a reçu une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga 3 durant 90 jours. Le second groupe de patients a servi de témoin.

L'analyse de la ration alimentaire par la méthode « du rappel des 24h » répété sur 3 jours, montre que les valeurs de l'apport énergétique total (AET) se rapprochent des recommandations nutritionnelles chez les deux groupes de patients traités et non traités, comparé au début de l'intervention. Ce qui reflète un suivi des recommandations par les patients pendant l'intervention nutritionnelle.

L'amélioration de l'AET est beaucoup plus marquée chez le groupe traité comparé au groupe non traité. En effet, l'apport énergétique total (AET) exprimé en MJ/J est significativement augmenté chez le groupe traité comparé au groupe non traité à T2 et T3. Ces apports sont également augmentés comparés au début de l'intervention.

Les besoins nutritionnels de l'IRC avant dialyse sont estimés à 0,8 g de protéines. Kg PC<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et 0,12 MJ. Kg PC<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (35 Kcal. Kg PC<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) afin de maintenir un état nutritionnel et une balance azotée équilibrés (**Kopple, 2001; Cano *et al*, 2009**).

En dessous de 35 Kcal .Kg PC<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, il n'est plus possible d'assurer un équilibre du bilan protéique. L'apport en protéines doit être d'origine animale, de haute valeur biologique (environ 70% de l'apport protéique), afin d'équilibrer la balance azotée. Des apports protéiques supérieurs sont nécessaires chez les patients présentant des signes de dénutrition ou lors de complications générant un hypercatabolisme pouvant augmenter de 50 à 100% la fuite protéique (**Cleaud & Arkouche, 2000 ; Cano *et al* 2009**).

Dans cette étude, l'apport protéique est de  $0,75 \pm 0,03$  g de protéines .Kg PC<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> à T0, il est significativement augmenté après trois mois de suivi (T3) chez les patients traités comparé à T0 et comparé aux patients non traités (+ 20%;  $p < 0,05$ ). Il représente à T3,  $0,75 \pm 0,05$  g de protéines. Kg PC<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez le groupe de patients non traités et  $0,9 \pm 0,09$  g de protéines. Kg PC<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les patients traités.

Cette différence d'apport entre le début de l'étude T0 et les deux groupes de patients (traités et non traités) à T1, T2 et T3 est due essentiellement à une différence de consommation des aliments sources de protéines animales c'est-à-dire, les viandes, poissons, et œufs (groupe VPO) ainsi que les produits laitiers ce qui reflète le suivi des recommandations nutritionnelles données aux patients pendant l'intervention nutritionnelle.

L'AET est essentiellement sous forme de glucides et lipides et se rapproche des recommandations nutritionnelles chez l'IRC avant dialyse (**Kopple, 2001; Cano *et al.*, 2009**). L'apport glucidique est essentiellement sous forme de glucides complexes, il est supérieur aux recommandations à T0 puis tend à diminuer d'une manière plus significative chez les patients traités. Ceci s'explique par une importante consommation de céréales et féculents, au début de l'étude puis le suivi des recommandations nutritionnelles à permis un rapprochement des recommandations nutritionnelles. Cependant, Une augmentation significative des apports en glucides simples est notée à T2 et T3 chez les patients traités comparé à T0 et comparé aux patients non traités ( $p < 0,01$ ), ce qui pourrait s'expliquer par une augmentation de la consommation de produit laitiers tel que les yaourts et autres desserts lactés sucrés. Un apport en fibres alimentaires proches des apports recommandés chez l'IRC avant dialyse est noté chez tout les patients, les fibres notamment insolubles apportées par les fruits et légumes.

Dans cette étude, les lipides alimentaires sont répartis entre les 3 acides gras (1/4 AGMI, 1/4 AGS et 1/2 AGPI). La consommation qualitative des lipides est beaucoup plus proche des recommandations nutritionnelles au cours de toute la durée de l'intervention chez les patients traités.

Environ deux tiers des lipides ingérés sont des constituants intrinsèques des aliments, appelés aussi des lipides « cachés », dont les principales sources sont les viandes, charcuteries, lait et dérivés. L'autre source lipidique minoritaire regroupe les lipides « visibles », qui constituent le groupe des corps gras alimentaires usuels (huiles, beurre et margarines).

La qualité de l'apport lipidique joue un rôle fondamental dans l'équilibre des lipides sanguins en tenant compte des perturbations lipidiques présentent chez l'IRC (l'hypertriglycéridémie et/ou l'hypercholestérolémie). Pour cela, le choix des matières grasses est nécessaire en limitant les aliments riches en acides gras saturés (AGS) et en privilégiant ceux qui sont riches en acides gras mono insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) (jouant un rôle important dans la régulation des dyslipidémies) (**Cano *et al.*, 2009**).

Chez l'IRC, un apport élevé en AGPI améliore l'hypertriglycéridémie, de même un apport suffisant en AGMI augmente les concentrations en cholestérol-HDL. D'autre part, un apport suffisant en AGS est requis afin de préserver un équilibre entre les trois types d'acides gras. D'autant plus, qu'il est admis l'existence d'une dyslipidémie et d'un stress oxydatif chez les IRC de l'ouest algérien (**Mekki *et al*, 2010<sub>a,b</sub>**).

L'hypertriglycéridémie est une anomalie courante au cours de l'IRC, elle est due à une augmentation des teneurs des TG-VLDL et TG-LDL (**Quaschnig *et al*, 2001 ; Mekki *et al*, 2004**). L'altération du profil lipidique des lipoprotéines est liée à des perturbations enzymatiques entre autres, à une diminution de l'activité de la LPL (**Mekki *et al*, 2009**), enzyme qui hydrolyse les TG-VLDL. L'activité de cette enzyme est réduite à cause d'une diminution des teneurs en son cofacteur activateur apo C-II et l'augmentation de son cofacteur inhibiteur l'apo C-III (**Mekki *et al*, 2003**).

Les travaux de **Mekki *et al* (2010<sub>b</sub>)** chez l'IRC de l'ouest algérien, ont révélé une hypertriglycéridémie commune chez ces patients et ont montré qu'une prise en charge nutritionnelle conduit à une diminution de l'hypertriglycéridémie, de l'hypercholestérolémie et à une amélioration du stress oxydatif.

Dans notre étude, une diminution significative et progressive de la triglycéridémie est notée chez les patients ayant reçu une supplémentation en oméga 3 comparé aux patients non traités. En effet, ces diminutions sont de - 43%, - 48% et - 67% après 30 jours (T1), 60 jours (T2) et 90 jours (T3) de traitement, chez les patients traités, respectivement, comparé aux non traités. Ces résultats concordent avec plusieurs études épidémiologiques qui ont montré qu'un régime supplémenté en acides gras polyinsaturés de la série oméga 3, réduit significativement le taux des triglycérides dans le sang tel que l'étude expérimentale de **Gonzalez-Periz *et al* (2009)** sur un model d'insulino-résistance et de stéatose hépatique ainsi que les études de **Hauenschild *et al* (2010)** et **Oelrich *et al* (2011)** sur des adultes présentant une hypertriglycéridémie.

Sur le plan métabolique, la capacité des oméga 3 à diminuer les taux de triglycérides est attribuée à leurs actions sur les enzymes-clés du métabolisme des lipides. Ainsi, en inhibant l'activité de synthèse et en augmentant le catabolisme d'acides gras, la quantité de substrats nécessaire à la fabrication des triglycérides diminue et leurs entrée dans le sang est

ainsi réduite. La réduction de la synthèse des VLDL entraînerait la baisse de la triglycéridémie postprandiale. Par ailleurs, l'activité de la LPL est plus importante après l'ingestion d'un repas riche en AGPI oméga-3 comparé à un repas riche en graisses saturées **(Bays *et al.*, 2008; Duda *et al.*, 2009; Kandasamy *et al.*, 2008; Shearer *et al.*, 2011 )**.

Dans notre étude les concentrations sériques en cholestérol total, C-HDL et C-LDL sont similaires chez les patients traités aux omégas 3 et les patients non traités après 30 jours d'intervention. Les concentrations en C-HDL et C-LDL ne change pas à T2 (60 jours de traitement) et T3 (90 jours de traitement). Cependant, une diminution de 30% des teneurs en cholestérol total est notée à T3 (90 jours d'intervention nutritionnelle) chez le groupe de patients traités comparé à T0 (début de l'intervention nutritionnelle). Les oméga-3 n'ont pas d'effet sur le cholestérol total. La diminution chronologique constatée chez les patients traités comparés à T0 pourrait être due aux modifications des habitudes alimentaires.

Le cholestérol a deux origines, il est soit ingéré dans le bol alimentaire et absorbé au niveau intestinal, soit néo-synthétisé par les hépatocytes et les cellules périphériques. Son élimination de l'organisme se fait majoritairement par excrétion hépatique sous forme de sels biliaires ou sous forme de cholestérol dans la lumière intestinale. L'implication directe du cholestérol plasmatique dans l'apparition et la progression des MCV est l'un des principes les mieux documentés. L'intérêt d'une baisse du C-LDL a en outre été démontré par un très grand nombre d'études, et une partie importante du risque résiduel des MCV est attribué à des concentrations basses de C-HDL **(Walter *et al.*, 2008; Sun-Hee Park *et al.*, 2012 )**.

En présence de triglycérides augmentées, la dégradation accrue des HDL est due à un transfert plus important d'ester de cholestérol à partir du HDL vers des lipoprotéines riches en TG, en échange de ces triglycérides. Ceci donne des HDL riches en TG et pauvres en cholestérol **(Walter *et al.*, 2008)**. D'autres causes importantes qui altèrent le métabolisme des HDL sont la sédentarité, une alimentation extrêmement pauvre en graisses, certains médicaments et le tabagisme **(Walter *et al.*, 2008)**.

Il existe, actuellement, peu de données citant l'effet d'une supplémentation en oméga 3 sur la dyslipidémie chez les patients IRC avant dialyse. La plupart des études sont réalisées chez des patients IRC sous dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale).



Plusieurs études ont démontrées que la supplémentation en oméga 3 a peu d'effet sur les concentrations en C-LDL et C-HDL, mais que les concentrations des triglycérides sont sensiblement réduites (**Fiedler *et al*, 2005; Friedman *et al*, 2006; Shearer *et al*, 2011; Kooshki *et al*, 2011**).

Par ailleurs d'autres études ont montré que le traitement avec des doses élevées en oméga 3 a un effet sur la teneur sérique du cholestérol total, C-HDL et le C-LDL. Selon l'étude de **Svensson *et al* (2006)** réalisée chez des patients IRC hémodialysés, la consommation de 2,4 g/jour d'oméga 3 diminue le taux de TG de 21 % et augmente le C-HDL de 8 % dès la 8<sup>ème</sup> semaine de supplémentation.

L'absorption d'oméga-3 ne change pas significativement le taux de cholestérol sanguin. Ils diminuent, par contre, le taux de triglycérides sanguins et semblent diminuer légèrement le niveau de pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque. Ils diminueraient également l'aggrégabilité plaquettaire. L'IRC s'accompagne d'un risque accru d'HTA et d'infarctus du myocarde. Les oméga-3 permettent d'éviter l'aggravation de l'HTA et la dégradation des reins chez des malades ayant une insuffisance rénale (**Von Schacky *et al*, 2006; Svensson *et al*, 2006; Lev el, Solodky *et al*, 2010; Mozaffarian & Jason, 2011**).

Les rapports CT/C-HDL, CT/C-LDL et apo AI/apo B sont utilisés comme des indices d'athérogénicité. Dans notre étude, aucune différence significative n'est notée entre les patients traités et les patients non traités, par contre l'étude chronologique montre une diminution de 29% du rapport CT/C-HDL ( $2,83 \pm 1,11$  vs  $2,00 \pm 0,06$ ;  $P < 0,05$ ) et 32% du rapport CT/C-LDL ( $1,90 \pm 0,75$  vs  $1,30 \pm 0,45$ ;  $P < 0,05$ ) chez les patients traités à T3 (90 jours après l'intervention nutritionnelle) comparé à T0 (initiation de l'étude). Les AGPI améliorent le profil lipidique des patients IRC, non seulement en réduisant les concentrations sériques des lipoprotéines, mais en modifiant la composition des lipoprotéines. La réduction des teneurs sériques des lipides est associée à la réduction des lésions structurales des reins (**Friedman, 2010; Fassett *et al*, 2010**).

Une augmentation significative de + 25%, + 51% et + 27% du rapport apo AI/apo B est notée (à T1, T2, et T3 vs T0). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature. Des études ont montré que les apolipoprotéines sont un bon marqueur des anomalies du métabolisme des lipides et des maladies coronariennes. Plus le rapport Apo AI /Apo B est faible plus le risque cardiovasculaire et coronarien est plus important (**Robinson & Stone, 2006**).

Les concentrations sériques en apo AI et en apo B sont similaires chez les patients traités et non traités. Par contre, une diminution significative (-26 %) des teneurs sériques en apo B est notée après 60 jours de traitement. Ceci peut être expliqué par l'effet bénéfique des AGPI sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines plasmatiques (**Robinson & Stone, 2006**).

Au cours de l'insuffisance rénale chronique les perturbations du métabolisme des lipides sont associées au développement de la sclérose glomérulaire, et par conséquent à la progression des lésions chez les IRC. La plupart des hypothèses décrites pour expliquer les effets des acides gras polyinsaturés n-3 sur les maladies rénales concernent les activités des dérivés EPA et DHA par opposition à ceux de l'acide arachidonique. Les omégas 3 peuvent être transformées, par intermédiaire de la cyclo-oxygénase et de la lipoxygénase en différentes molécules servant comme agents de signalisation comme les prostaglandines, les thromboxanes ou les leucotriènes. D'autre part, la supplémentation en acide gras oméga 3 entraîne une réduction de la viscosité du sang, à cause de la réduction des teneurs en triglycérides plasmatiques, ce qui contribue à la diminution de la résistance vasculaire rénale (**Tongi *et al*, 2003, Pintro *et al*, 2004; De caterina, 2011**).

Dans notre étude, les teneurs sériques en CRP présentent une diminution de -30% à T2 et de -49% à T3 chez les patients traités, comparé à T0 (début de l'intervention nutritionnelle), ainsi qu'une baisse de -44% à T3, comparés au groupe de patients non traités ( $p < 0,05$ ). Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par la littérature montrant l'effet bénéfique d'une supplémentation en oméga-3 sur les teneurs de la CRP ainsi que la survenue des maladies cardiovasculaires (**Leaf *et al*, 2005; Robinson & Stone, 2006; Mozaffarian, 2007; De caterina, 2011**).

Ceci peut s'expliquer par la capacité des acides gras omégas 3 à se transformer en différentes molécules ayant un rôle anti-inflammatoire. Ils peuvent également agir directement au niveau cellulaire sans subir de transformation agissant ainsi, sur certains canaux ioniques, ce qui pourrait diminuer le taux de certains médiateurs de l'inflammation (**Leaf *et al*, 2005; Serkan *et al*, 2009; De caterina, 2011**).

Il est actuellement, évident que l'augmentation de l'inflammation systémique augmente le risque de la survenue des MCV et la progression de la maladie rénale (**Arici *et al*, 2001; Pietro *et al*, 2009 ; Sun-Hee Park *et al*, 2012**). De nombreuses publications ont montré que l'insuffisance rénale s'accompagne d'un état inflammatoire chronique (**Guebre-Egziabher *et al*, 2009**). Cette inflammation existe dès le stade d'insuffisance rénale modérée, semblant indiquer que d'autres facteurs intrinsèques au déclin de la fonction rénale sont impliqués. Cette inflammation s'aggrave avec le déclin de la fonction rénale, et persiste même après l'initiation de la dialyse (**Pupim *et al*, 2004; Guebre-Egziabher *et al*, 2009**). Il est admis qu'elle joue un rôle dans la prévalence de la dénutrition constatée chez ces patients. En effet, les marqueurs d'inflammation sont significativement corrélés avec les marqueurs de la dénutrition tels que, l'hyperalbuminémie et la perte de poids (**Morena *et al*, 2002; Guebre-Egziabher *et al*, 2009**). Elle est également en partie responsable de l'anorexie, de la diminution de la synthèse protéique et de l'augmentation du catabolisme protéique.

Parmi les facteurs de l'inflammation, le niveau élevé de la protéine C réactive (CRP) est l'un des marqueurs prédictifs de morbidité et de risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'IRC, sachant que 30 à 50 % des patients insuffisants rénaux présentent une CRP élevée (**Soriano *et al* 2007 ; Guebre-Egziabher *et al*, 2009**).

L'étude de **Yeun *et al* (2000)** a démontrée le rôle prédictif de la CRP sur la mortalité cardiovasculaire chez 91 hémodialysés suivis durant 34 mois, la courbe de survie se stabilise lorsque les patients ont une concentration de CRP entre 5,3mg/L et 11,5 mg/L, alors qu'elle diminue lorsque les concentrations deviennent supérieures à 11,5 mg/L.

Il est généralement admis que l'urémie est associée à un état de stress oxydatif. Ainsi, chez les patients IRC, on observe une augmentation des composés pro-oxydants et une diminution des composés antioxydants. Plusieurs facteurs sont incriminés. Certaines études attribuent le stress oxydatif présent chez l'IRC à la malnutrition et l'hypo albuminémie présentes chez ces patients, alors que d'autres incriminent l'état urémique en lui-même et certaines proposent une association de facteurs comorbides comme l'âge avancé des patients, le diabète, l'inflammation et les phénomènes infectieux (**Himmelfarb, 2005; Shidfar *et al*, 2008; Goi *et al*, 2009; Libetta *et al*, 2011**).

L'augmentation du stress oxydant induit une peroxydation lipidique et protéique chez l'IRC avant dialyse qui tend à s'accroître avec la mise en dialyse. Plusieurs travaux chez l'hémodialysé ont mis en évidence une élévation des marqueurs de la peroxydation lipidique, en particulier des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS pour Thiobarbituric Acid Reactive Substances). Des investigations utilisant différents biomarqueurs ont mis en évidence une augmentation du stress oxydant incluant une augmentation de la peroxydation lipidique, des produits de l'oxydation avancée des protéines et des changements dans les concentrations du glutathion (**Annuk, *et al*, 2001; Bolton, *et al*, 2001; Mezzano, *et al*, 2001**).

L'étude de **O'hare *et al*, (2002)** a montré que, la génération de radicaux libres est positivement corrélée aux teneurs en cholestérol et triglycérides plasmatiques. Parmi les marqueurs de la peroxydation lipidique, on peut citer des produits primaires comme les hydroperoxydes, et des produits secondaires terminaux comme le malondialdéhyde (MDA), mesurables dans les liquides biologiques (**Walter *et al*, 2008**).

Dans notre étude, nos résultats montrent que la supplémentation en oméga 3 diminue le stress oxydatif présent chez les patients IRC traités, cette baisse est confirmée par la diminution des teneurs sériques en TBARS et une augmentation de l'activité enzymatique antioxydante (la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GSH-Px) ainsi que la catalase.

Chez les patients traités, les teneurs sériques en TBARS présentent une diminution de -25% à T1 et de -54% à T3 comparé aux non traités.

L'étude de **Shidfar *et al*, (2008)** a démontré une diminution de la peroxydation lipidique chez des patients diabétiques supplémentés en oméga 3, de même que l'étude de **Farzaneh-Far *et al*, (2010)** chez des patients présentant des complications cardio-vasculaires. De même, l'étude de **Romieu *et al*, (2008)** qui a démontré la capacité des omégas 3 à moduler la réponse oxydante chez des sujets âgés exposés à un stress oxydatif.

Les mécanismes par lesquels les TBARS sont réduits peuvent être dus à l'adhésion des omégas 3 aux lipides et lipoprotéines membranaires, rendant ainsi les doubles liaisons moins disponibles à l'attaque des radicaux libres, l'inhibition de l'enzyme phospholipase A2, de pro oxydant, et la stimulation des enzymes antioxydantes. L'oméga 3 a montré qu'il pouvait agir directement (en remplaçant l'acide arachidonique comme substrat d'eicosanoïde, et empêchant son métabolisme) et indirectement (en changeant l'expression des gènes de

l'inflammation par des effets sur l'activation des facteurs de transcription). A cet effet, les oméga 3 augmenteraient l'expression des gènes d'enzymes antioxydantes et diminueraient ceux liés à la production d'espèces réactives à l'oxygène (ERO) (**Maritim *et al.*, 2003; Valko *et al.*, 2006**).

Nos résultats montrent que les carbonyles ne sont pas influencés par la supplémentation en oméga 3. La peroxydation protidique chez l'urémique est liée à une diminution de la filtration glomérulaire et donc à une diminution de l'élimination des composés carbonylés formés par l'oxydation des hydrates de carbones et des lipides; pouvant mener indirectement à la formation de produits avancés de la glycation protéique ou à la lipo-oxydation, contribuant à long terme aux complications liées à l'IRC (**Bagnoux *et al.*, 2009; Libetta *et al.*, 2011**).

La formation des carbonyles constitue un marqueur précoce de l'oxydation des protéines (**Favier, 2003**). L'étude de **Apostolov *et al.*, (2012)** chez des patients hémodialysés a montré que l'urée se dissociant spontanément pour former le cyanate, modifierait des protéines dans un processus de carbamylation. Les LDL Carbamylée, (cLDL) ainsi formées ont été désignées comme ayant des effets biologiques importants concernant l'athérosclérose, y compris la blessure endothéliale des cellules, une plus grande expression des molécules d'adhérence cellulaire, et une prolifération vasculaire de cellule musculaire lisse. De plus, la présence de cLDL augmenterait la génération d'oxydants.

La lipo-oxydation caractérise les modifications des protéines par des composés issus de la peroxydation lipidique comme le 4-hydroxynonéal et le dialdéhyde malonique (**Davies, 2001; Favier., 2003**). La peroxydation des LDL est une étape essentielle dans la constitution de la plaque athéromateuse. En effet, les LDL oxydées sont à l'origine de la transformation des macrophages en cellules spumeuses et induisent la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses dans l'intima. Les LDL oxydées peuvent également induire plusieurs autres effets favorisant la progression de l'athérosclérose (**Kita *et al.*, 2001**).

Dans notre étude, la supplémentation en oméga 3 n'a eu aucun effet sur l'albumine et l'acide urique sérique, sachant qu'ils sont, tous deux, des antioxydants extracellulaires empêchant l'activité des radicaux libres en séquestrant le fer libre par l'intermédiaire de la chélation dans le plasma ou directement en agissent comme extracteurs (scavengers) des radicaux libres (**Shidfar *et al.*, 2008**).

Cependant, l'augmentation des activités enzymatiques antioxydante après la supplémentation en oméga 3 reflète une plus grande protection contre le stress oxydatif.

La superoxyde dismutase (SOD) est en première ligne de défense enzymatique contre l'attaque radicalaire, sa fonction est de catalyser la conversion des radicaux de superoxydes en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) (**Rahman, 2006**). Il a été récemment démontré dans une étude expérimentale, que l'IRC est associée à une altération de la production d'antioxydants endogènes et de facteurs cyto-protecteurs en particulier l'altération de la Nrf2 (Nuclear factor Erythroid 2) qui est responsable de l'induction de gènes codant de nombreux antioxydants notamment enzymatiques comme la catalase et la SOD (**Kim & Vaziri, 2010**).

L'augmentation observée de l'activité de la SOD peut induire une élimination importante des ions de superoxyde et empêcher la formation de radicaux hydroxyles. De plus l'activité de la glutathion peroxydase (GSH-Px) est significativement élevée chez le groupe de patients traités. La glutathion peroxydase est une enzyme extracteur (scavenger) du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et du peroxyde de lipides. Ceci expliquerait la diminution des niveaux de TBARS. Plusieurs études expérimentales chez des rats supplémentés en oméga 3 ont révélées une augmentation de l'activité de la SOD et de la GSH-Px ainsi qu'une diminution des taux de malondialdéhyde (principal marqueur de la peroxydation lipidique) (**Zararsiz *et al*, 2006**).

L'activité enzymatique de la catalase au niveau sérique est elle aussi augmentée à T2 (36%) et T3 (41%) chez les patients supplémentés en oméga 3. Cette enzyme joue un rôle dans l'élimination du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ).

L'étude de **Arab *et al* (2006)** sur une culture de fibroblastes chez l'homme a indiqué des relations linéaires entre l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'augmentation de l'activité des enzymes anti oxydantes, contribuant à une diminution du stress oxydant.

Concl usion

Le but de ce travail est d'évaluer l'effet d'une supplémentation en acides gras oméga 3 sur le profil lipidique, le statut antioxydant et quelques marqueurs de l'inflammation chez des patients insuffisants rénaux chroniques présentant une dyslipidémie. Les patients ont reçu des conseils nutritionnels pour manger varié et équilibré. Des conseils ont été donnés pour favoriser la consommation d'huile d'olive, de poissons, de fruits, de légumes et de céréales complètes, dans le but d'augmenter l'apport en acides gras monoinsaturés, polyinsaturés et fibres.

Il ressort de cette étude, que chez les patients IRC avant dialyse, une supplémentation du régime alimentaire en acides gras oméga 3 à dose physiologiques (2,1 g/j) parallèlement à un suivi nutritionnel adapté, diminue de façon significative l'hypertriglycéridémie.

La supplémentation en oméga 3 n'a eu aucun effet sur le cholestérol total, C-HDL, C-LDL, l'apo AI et l'apo B. Ces résultats vont dans le même sens que ceux observés dans la population générale.

Les acides gras oméga 3 extraits des huiles de poisson, entraînent une diminution des teneurs sériques en triglycérides, et ainsi s'opposent au développement de l'athérosclérose et de l'infarctus du myocarde. La consommation d'huile de poisson riche en AGPI oméga 3 à longue chaîne (EPA et DHA) a un effet protecteur sur les maladies cardiovasculaires, et peut constituer à long terme un traitement préventif chez les patients IRC.

Les rapports d'athérogénicité CT/C-HDL, CT/C-LDL diminuent chez les patients traités par les oméga 3, 90 jours après l'intervention nutritionnelle.

D'autre part, la supplémentation du régime alimentaire en acides gras oméga 3 à dose physiologique chez les patients IRC avant dialyse, a eu un effet bénéfique sur certains marqueurs de l'inflammation. En effet, les teneurs de la protéine réactive C (CRP) ont significativement diminué chez les patients ayant reçu des oméga 3 durant 3 mois.

Part ailleurs, la supplémentation en oméga 3 a diminué le stress oxydatif présent chez les patients IRC avant dialyse, cette baisse est confirmée par la diminution des teneurs sériques en TBARS et par l'augmentation de l'activité enzymatique antioxydante (la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GSH-Px) ainsi que la catalase.



Les connaissances acquises au cours des dernières années grâce aux études cliniques et épidémiologiques ont permis de révéler l'importance de l'apport alimentaire en AGPI n-3 pour la physiologie rénale. La poursuite des recherches dans le domaine de la nutrition lipidique et de la physiologie rénale est indispensable pour mieux comprendre les mécanismes d'action des AGPI et pouvoir ainsi définir les besoins nutritionnels spécifiques des patients IRC.

Ces recherches se situent dans un cadre de prévention avec pour objectif d'établir les relations fonctionnelles entre le métabolisme des acides gras polyinsaturés oméga 3 issus de l'alimentation et la prévention des complications de l'insuffisance rénale à ces différents stades.

Ce travail ouvre des perspectives intéressantes sur l'étude des effets des oméga 3 sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez l'IRC, en étudiant d'autres marqueurs de l'inflammation (cytokines...etc.) et compléter le statut antioxydant par l'analyse d'autres paramètres tels que les vitamines antioxydantes, les isoprostanes...etc.

En conclusion, cette étude montre que chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la supplémentation en acides gras oméga 3 accompagnée d'une prise en charge nutritionnelle, a un effet protecteur contre le risque cardiovasculaire à travers la diminution de l'hypertriglycéridémie et la peroxydation lipidique ainsi que l'augmentation de la défense antioxydante enzymatique.

Références

Bibliographiques

**Aparicio M.** Traitement des dyslipidémies de l'insuffisance rénale chronique : Place respective des statines et de la diététique. *Néphrologie* 2000; 21(7): 381-382.

**Arab K, Rossary A, Flourie F, Touneur Y, Steghens JP.** docosahexaenoic acid enhances the antioxidant response of human fibroblasts by upregulating gammaglutamyl cysteinyl ligase and glutathione reductase. *Br J Nutr.* 2006; 95: 18-22.

**Ayerza R & Coates W.** Omega-3 enriched eggs: The influence of dietary  $\alpha$ -linolenic fatty acid source on egg production and composition. *Canadian Journal of Animal Science.* 2001: 355-362.

**AFSSA** (Agence Française de Santé et de Sécurité Alimentaire). Acides gras de la famille oméga-3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations, 2002. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras, Mars 1, 2010.

**Alabakovska SB, Todorova BB, Labudovic DD, Tosheska KN.** LDL and HDL subclass distribution in patients with end-stage renal diseases. *Clin Biochem.* 2002; 35: 211-16.

**Aebi H.** Catalase. *In Methods of Enzymatic Analysis. Edited by: Berg Meyer H. Verlag Chemie, Weinheim, Germany;* Second. 1974; 673-684.

**Ames BN, Cathcart R, Schwiers E.** Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78: 6858-6862.

**Annuk M, Zilmer M, Lind L.** Oxidatif stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2747-52.

**Annuk M, Zilmer M, Fellstro B.** Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 50-53.

**Apostolov Eugene O, Alexei G Basnakian, Ercan Ok, Sudhir V Shah.** Carbamylated low-density lipoprotein: nontraditional risk factor for cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition.* 2012; 22(1):134-8.

**Arici M, Walls J.** End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001; 59: 407-414.

**Asher J, Houston M.** Statins and C-reactive protein levels. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 622-628.

**Avignon A., Basdevant A., Bresson J-L., Colette C., Constans J., Cosnes J., Crenn P., Delarve J., Fouque D., Gerber M., GIN H., Guebre-egziabher F., Guy-grand B., Hebuterne X., Krempf M., Lamise F., Lesourd B., Martin A., Melchior CJ., Messing B., et al** Nutrition et insuffisance rénale. *Cah Nutr Diét* 2001 ; 36, hors série 1:179-253.

**Bagnoux A-S, Morena M, Badiou S, Dupuy A-M, Canaud B, Cristol J-P.** Stress carbonylé et modification oxydatives des protéines au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Annales de Biologie Clinique, revue générale.* 2009; 67 (2) : 153-8.

- Barreto D.V., F.C. Barreto, S. Liabeuf, M. Temmar, H. Lemke and C. Tribouilloy *et al*** Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and predialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 (6): 550–556.
- Baumelou A.** Insuffisance rénale chronique. Encycl méd Chir. Elsevier SAS, paris, AKOS *Encyclopédie Pratique de médecine*. 2003; 5-0550 : 8p.
- Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH.** Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: Physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6:391-409.
- Benoit M.O.** Protéine C réactive et prévention cardiovasculaire. *Sang Thrombose Vaisseaux Mini-revue*. 2003; 14(3): 172-8.
- Betteridge DJ.** What is oxidative stress? *Metabolisme*. 2000; 49 (1): 3-8.
- Boaz M , Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M.** Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000; 356 (9237): 1213-8.
- Bolton CH, Downs LG, Victory JGG.** Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16:1189-97.
- Bonnefont-Rousselot D, Thérond P, Delattre J.** Radicaux libres et antioxydants. In: Delattre J, Durand G, Jardillier JC, eds. *Biochimie pathologique*. Aspects moléculaires et cellulaires. Paris: Flammarion Médecine/Sciences. 2003: 59-81.
- Boulanger E, Puisieux F, Gaxatte C and Wautier J.-L.** Vieillesse : rôle et contrôle de la glycation. *Revue de Médecine Interne*. 2007; 28 (12): 832-840.
- Borg J& Reeber A.** Biochimie métabolique, Editeur: Ellipses Marketing (2<sup>ème</sup> édition) Collection : les cours du PCEM. 2008 ; p256.
- Bruno Baudin.** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *Mt cardio*. 2006; 12 (1).
- Burstein M, Scholnick HR, Morfin R.** Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res*. 1970; 11:583-595.
- Burstein M, Fine A, Atger V, Wirbel E, Girard-Globa A.** Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran magnesium chloride precipitation. *Biochemistry*. 1989; 71:741-746.
- Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RE, White E.** Specialty Supplements and Breast Cancer Risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(7):1696-708.

**Cadet J, Bellon S, Berger M, Bourdat A.G, Douki T, Duarte V, Frelon S, Gasparutto D, Muller E, Ravanat J.L, Saurvaigo S.** Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol. Chem.* 2002; 383(6): 93.

**Cano N, Fouque D, Roth H, *et al*** The French Intradialytic Nutrition Evaluation Study (FINES). *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 48A.

**Cano N, Aparicio M, Brunori G, Carrero J.J, Cianciaruso B. , Fiaccadori E., Lindholm B., Teplan V., Fouque D. , Guarnieri G.** ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition.* 2009; 28:401–414.

**Chan DT, Irish AB, Dogra CK, Watts GF.** Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis.* 2008; 196: 823-834.

**Chapelle JP, Siquet J, Paincemail J.** Evaluation des concentrations plasmatiques en antioxydants, anticorps contre les LDL oxydés et homocystéine dans un échantillon de population liégeoise. *Ann. Biol. Clin.* 2000 ; 58 : 178-185.

**Charrière S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M.** Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. *Annales de Cardiologie et d'angéiologie.* 2009; 58: 40-52.

**Chauhan V, Vaid M.** Dyslipidemia in chronic kidney disease: managing a high-risk combination, *Postgrad. Med.* 2009; 121(6): 54–61.

**Cheung WW, Paik KH, Mak RH.** Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(4): 711-24.

**Cillard J, Cillard P.** Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *OCL.* 2006; 13(1): 25-29.

**Cleaud C et Arkouche W.** Diététique du patient en dialyse péritonéale. *Cah Nutr Diét* 2000 ; 35(5) : 348-352.

**Cockcroft DW. & Gault MN.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31-41.

**Codoner-Franch, Valls-Belles V, Arilla-Cordoner A, Alonso-Iglesias E.** Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research.* 2011; 158(6): 369-384.

**Davies MJ.** Stable markers proteins damage and degradation by oxygen radicals: General aspect. *JBC.* 2001; 262: 9895-9901.

**Debray G, Montagut K, Fouque D.** Diététique du patient hémodialysé. *Cahier Nutr Diét.* 2000; 35: 195-200.

**Defilippis A, Sperling L.** Understanding omega-3. *Am Heart J.* 2006; 151: 564-70.

**De Caterina R.** n–3 fatty acids in cardiovascular disease, *N Engl J Med,* 2011; 364: 2439-2450.

- Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E.** Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(2): 161-6.
- Descamps-Latscha B, Witko-Sarat V.** Le stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique et l'hémodialyse. *Néphrologie.* 2003; 24 (7): 377-379.
- Di Napoli M, Papa F.** Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34: 2922–2929.
- Duda MK, Karen M O'Shea, William C Stanley.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovascular research* 2009; 84(1): 33-41.
- Donahue S M A, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW, Oken E.** Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3years: results from a US pregnancy cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93 (4): 780-788.
- Favier A.** Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique.* 2003.
- Farzaneh-Far Ramin, Jue Lin, Elissa S. Epel, William S. Harris, Elizabeth H. Blackburn, Mary A. Whooley.** Association of Marine Omega-3 Fatty Acid Levels With Telomeric Aging in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2010; 303(3): 250-257.
- Fassett Robert G, Glenda C Gobe, Jonathan M Peake, Jeff S Coombes.** Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010; DOI: 10.1053.
- Fiedler R, Margit Mall, Wand C, Bernd Osten.** Short-term administration of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients with balanced lipid metabolism. *Journal of Renal Nutrition* 2005; 15(2):253-6.
- Foundation NK. Kidney disease outcomes quality initiative.** Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. I. Adult guidelines. B. Advanced chronic renal failure without dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(2):S56–65.
- Friedman AN, Moe SM, Perkins SM, Li Y, Watkins BA.** Fish consumption and omega-3 fatty acid status and determinants in long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 1064-71.
- Friedman A N.** Omega-3 Fatty Acid supplementation in advanced kidney disease. *Seminars in Dialysis.* 2010; 23(4):396-400.
- Guebre-Egziabher Fitsum, Emilie Kalbachera, Denis Fouquea.** Insulino-résistance et inflammation en insuffisance rénale. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2009; 5 : 346-352.

- Goi G, Massaccesi L, Baquero H, Musetti C, Ciurlino D, Cusi D, Bertoli S.** Oxidative stress in elderly chronic renal failure patients: effects of renal replacement therapies on cell membrane fluidity. *J Nephrol* 2009; 22: 630-636.
- Gillery P.** Produits avancés de glycation (AGE), radicaux libres et diabète. *J Soc Biol* 2001; 195: 387-90.
- Gillery P.** Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Ann Biol Clin* 2006; 64 (4): 309-14.
- González-Pérez A, Horrillo R, Ferré N, Gronert K, Dong B, Morán-Salvador E, Titos E, Martínez-Clemente M, López-Parra M, Arroyo V, Clària J.** Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by n-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J* 2009; 23: 1946-1957.
- González Rico M, Puchades MJ, Grcià Ramón R, Saez G, Tormos MC, Miguel A.** Effect of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Nefrologia* 2006; 26(2):218-25.
- Guebre-Egziabher B, Fouque D.** Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutrition clinique et métabolisme* 2004 ; 18:3-6.
- Guggliam A, Haque M, Kerut EK, McIlwain E, Lucchesi P, Seghal I.** TNF-alpha blockade decreases oxidative stress in the paraventricular nucleus and attenuates sympathetic excitation in heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(1): 599-609.
- Guichardant M, Bacot S, Molière P, Lagarde M.** Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *OCL* 2006 ; 13(1) : 31-34
- Hannedouche T., Chantrel F et Fischer E.** Démarche diagnostique devant une insuffisance rénale chronique débutante. *La Revue du Praticien* 2001; 51 :372-377.
- Hannedouche T.** Progression de l'insuffisance rénale chronique et son traitement. *Nephrologie* 2007; 196.
- Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW, Blumberg JB.** Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long term hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1960-6.
- Harold A.** Biochimie. *Biochimie de Harper* 2002; 25: 169.
- Harper CR, Jacobson TA.** Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 2375-2384.
- Hauenschild Annette, Reinhard G Bretzel, Henning Schnell-Kretschmer, Hans-Ulrich Kloer, Philip D Hardt, Nils Ewald.** Successful Treatment of Severe Hypertriglyceridemia with a Formula Diet Rich in Omega-3 Fatty Acids and Medium-Chain Triglycerides. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2010; 56(3):170-175.

**Himmelfarb J.** Relevance of oxidative pathways in the pathophysiology of chronic kidney disease. *Cardiol Clin.* 2005; 23(3):319-30.

**Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, Riemersma RA, Ebrahim S.** Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ.* 2001; 322: 757-63.

**Hourigan Regina.** Cellular Energy Metabolism and Oxidative Stress. Text book of Aging Skin. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* 2010; 30: 313-320.

**Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, Parker TL, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW.** Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003; 290: 502-10.

**Jungers P., Robino C., Choukroun G., Man NK.** Indication et préparation du traitement de suppléance rénale. *La Revue du Praticien* 2001; 51 :391-395.

**Kanellis J, Watanabe S, Li JH.** Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003; 41: 1287–1293.

**Kandasamy N, Joseph F, Goenka N.** The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008 ; 8:121.

**Kang DH, Park SK, Lee IK.** Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3553–3562.

**Kaysen GA.** Inflammation et stress oxydant dans l'insuffisance rénale terminale. *Actualité néphrologique, Flammarion Médecine-Sciences.* 2000; 35-46.

**Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group.** Clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (3): 1-4.

**Kim HJ, Vaziri ND.** Contribution of impaired Nrf2-Keap 1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal.* 2010; 298(3): F662-71.

**Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, Moriwaki H, Kataoka H, Nishi E, Horiuchi H, Arai H, Yokode M.** Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 947: 199-205.

**Kopple JD.** Clinical practice for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(2): 66-70.

**Kooshki Akram, Taleban Forough Azam, Hadi Tabibi, Mehdi Hedayati.** Effects of Omega-3 Fatty Acids on Serum Lipids, Lipoprotein (a), and Hematologic Factors in Hemodialysis Patients. Renal Failure. 2011; 10.3109.



- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL.** Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005; 67: 1739–1742.
- Kopple JD.** Clinical practice for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(2): 66-70.
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ.** American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107(3):512.
- Kurowska E. M.** Nitric oxide therapies in vascular diseases. *Curr Pharm Des* 8. 2002; 155-66.
- Lavialle M. & Layé S.** Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innovations Agronomiques.* 2010; 10: 25-42.
- Layé S.** Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010; 82(4-6), 295-303.
- Layé S., Labrousse V, DeSmedt-Peyrusse V.** Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation and cytokine signaling pathways in the brain. In: VR Preedy (Eds), International Handbook of Behavior, Diet and Nutrition, Springer Science and Business Media, in press. 2010.
- Lee A & Hiramatsu N.** Role of n-3 series polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease prevention. *Nutrition and dietary Supplements.* 2011; 3: 93-100.
- Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE.** Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. *J Membr Biol,* 2005; 206:129-139.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz A, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER.** Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 464-478.
- Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE.** Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias, *J Membr Biol,* 2005; 206: 129-139.
- Lev EI, Solodky A, Harel N et al** Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation, *J Am Coll Cardiol,* 2010; 55: 114-121.
- Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A.** Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis, *Clinical Biochemistry,* 2011; 44: 1189-1198.
- Li H, Junk P, Huwiler A, Burkhardt C, Wallerath T, Pfeilschifter J, Forsterman U.** Dual effect of ceramide on human endothelial cells: induction of oxidative stress and transcriptional up regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 106: 2250-6.
- Lindsay DG, Astley SB.** European research on the functional effects of dietary antioxidants: EUROFEDA. *Mol. Aspects Med.* 2002; 23: 1-38.

**Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C.** Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:1272–1280.

**Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drücke TB, Cannata-Andia JB, Horl WH, Ritz E.** Nutritional status in dialysis patients: European consensus. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 563-572.

**Longenecker J, Coresh J, Powe N.** Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE study. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1918-27.

**Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ.** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951; 193: 256-275.

**Makhoul Z, Kristal AR, Gulati R, Luick B, Bersamin A, Boyer B, Mohatt GV.** Associations of very high intakes of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids with biomarkers of chronic disease risk among Yup'ik Eskimos. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(3):777-85.

**Marik PE & Varon J.** Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clinical Cardiology* 2009; 32(7):365-72.

**Martin A.** apport nutritionnels conseillés pour la population française. 2001; Tec& Doc, 3<sup>ème</sup> édition, Paris.

**Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB.** Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24-38.

**Mas E, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ, Durant T, Mori TA.** The omega-3 fatty acids EPA and DHA decrease plasma F(2)-isoprostane: results from two placebo-controlled interventions. *Free Radic Res*. 2010; 44(9): 983-90.

**Massiera F, Barbry P, Guesnet P, Joly A, Luquet S, et al** Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations. *Journal of Lipid research*. 2010; 51: 2351-2361.

**Mingam R., Moranis A., Bluthé R.M., De Smedt-Peyrusse V., Kelley K.W., Guesnet P., Lavielle M., Dantzer R., Layé S.** Uncoupling of interleukin-6 from its signalling pathway by dietary n-3-polyunsaturated fatty acid deprivation alters sickness behaviour in mice. *Eur J Neurosci*. 2008; 28(9): 1877-1886.

**Mann JF, Lonn EM, Yi Q, Gerstein HC, Hoogwerf BJ, Pogue J, Bosch J, Dagenais GR, März W, Wieland H.** HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammation effects beyond lipid lowering? *Herz*. 2000; 25 (2): 117-25.

**Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F.** Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105: 1897-903.

**Maschio G., Oldrizzi L.** Progression of renal disease. *Kidney Int* 2000; 75:1-76

**Maurizi-Balzan J, Zaoui P.** Insuffisance rénale chronique. *Corpus Médical de la faculté de médecine de Grenoble*. 2005; 253.

**Mehorta R, Kopple JD.** Nutritional management of maintenance dialysis patients: Why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr*:2001; 21: 343-379.

**Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE.** Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2004; 291: 1978-86.

**Mekki K, Bouchenak M, Remaoun M, Belleville J.** Changes in plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> amounts and compositions in patients with chronic renal failure after different times of hemodialysis. *Atherosclerosis*. 2002; 162(2): 409-417.

**Mekki K, Prost J, Bouchenak M, Remaoun M, Belleville J.** Plasma lipoprotein lipase, hepatic lipase activities, VLDL, LDL compositions at different times of hemodialysis. *Atherosclerosis*. 2003; 169 (2): 269-277.

**Mekki K, Bouchenak M, Remaoun M, Belleville J.** Effect of long term hemodialysis on plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> amounts and composition in patients with chronic renal failure, treated by hemodialysis: a 9 years longitudinal study. *Medical Science Monitor*. 2004; 10 (8): 439-446.

**Mekki K, Prost J, Remaoun M, Belleville J, Bouchenak M.** Long term hemodialysis aggravates lipolytic activity reduction and very low density, low density lipoproteins composition in chronic renal failure patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2009; 9: 41.

**Mekki K, Taleb W, Bouzidi N, Kaddous A, Bouchenak M.** Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study. *Lipids in Health and Disease*. 2010<sub>a</sub>; 9: 93.

**Mekki K, Bouzidi-bekada N, Kaddous A, Bouchenak M.** Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. *Food Function*. 2010<sub>b</sub>; 1: 110–115.

**Mensink Ronald P, Zock Peter L, Kester Arnold DM, and Martijn B Katan.** Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials<sup>1–3</sup>. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 1146–55.

**Mezzano D, Pais EO, Aranda E.** Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2001; 60: 1844-50.

**Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Drai J, Thérond P.** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique: aspects analytiques. *Ann Biol clin.* 2008; 66(6): 605-20.

**Miyata T, Horie K, Ueda Y, Fujita Y, Izuhara Y, Hirano H, Uchida K, Saito A, Van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K.** Advanced glycation and lipidoxidation of the peritoneal membrane: Respective roles of serum and peritoneal fluid reactive carbonyl compounds. *Kidney Int.* 2000; 58: 425-35.

**Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K.** Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int.* 2001; 59: 25-31.

**Morena M, Cristol J, bosc J, Tetta C, Forret G, Leger CL, Delcourt C, Papoz L, Descamps B, Canaud B.** Convective and diffusive losses of vitamins C during hemodiafiltration session: A contributive factor to oxidative stress in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1-6.

**Morena M, Cristol JP, Dantoine T, Carbonneau MA, Descamps B, Canaud B.** Protective effect of high-density lipoprotein against oxidative stress are impaired in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 389-95.

**Morena M, Martin-Mateo M, Cristol JP, Canaud B.** Stress oxydant, h mo-incompatibilit  et complications de la dialyse au long cours. *Néphrologie.* 2002; 23(5) : 201-208.

**Mozaffarian D.** Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics, *J Cardiovasc Med* (Hagerstown), 2007; 8: Suppl 1: S23-S26.

**Mozaffarian D & Jason H Y Wu.** Omega-3 Fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58(20): 2047-67.

**Nakagawa Y.** Initiation of apoptotic signal by the peroxydation of cardiolipin of mitochondria. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1011: 177-84.

**National Kidney Foundation. Kidney disease outcomes quality initiative.** Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. I. Adult guidelines. A. maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(2):S17-55.

**N sstr m B, Stegmayr B, Olivecrona G, Olivecrona T.** Lipoprotein lipase in hemodialysis patients: indications that low molecular weight heparin depletes functional stores, despite low plasma levels of the enzyme. *BMC Nephrology.* 2004; 5:17.

**Navab M, Anantharamiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ.** The double jeopardy of HDL. *Ann med.* 2005; 37: 1-6.

**Neuzil J.** Radical induced chain oxidation of protein and its inhibition by chain breaking antioxidant. *Biochem.* 2002; 9: 65-73.

**O'hare A, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen K.** Peripheral vascular disease risk: factors among patients undergoing hemodialysis. *J.Am.Soc. Nephrol.* 2002; 13: 497-503.

**Oelrich B, Dewell A, Gardner C D.** Effect of fish oil supplementation on serum triglycerides, LDL cholesterol and LDL subfractions in hypertriglyceridemic adults. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. 2011; 06.003: 10-1016.

**Paniez D.** Profil lipidique en dialyse péritonéale. *Néphrologie.* 2000; 21(7) : 361-362.

**Pietro C, Yuri Y, Sautin I, Kanellis J, Duk-Hee K, Gesualdo L, Nakagawa T, Johnson RJ.** Systemic inflammation, metabolic syndrome and progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 1384–1387.

**Pinto Jr J, Bonato S, Aikawa J, Yamazaki R, Pizato N, Folador A, Facin M, Grohs H, Naliwaiko K, Ferraz AC, Nishiyama A, Fernandez R, Curi R & Fernandes LC .** Fish oil supplementation in F1 generation associated to naproxen, clenbuterol and insulin administration reduce tumor growth and cachexia in Walker 256 tumorbearing rats. *Journal of Nutritional Biochemistry;* 2004; 15: 358-365.

**Pouteil-noble C.** Epidémiologie et étiologie de l'IRC. *La Revue du Praticien* 2001; 51 :365-371.

**Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA.** Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int.* 2004; 66:2054-60.

**Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C.** Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J kidney Dis.* 2001; 38 (4): 14-9.

**Quantanilha AT, Packer L, Szyszlo DJA, Racnelly TL, Davies KJA.** Membrane effects of vitamin E deficiency bioenergetic and surface charge density of skeletal muscle and liver mitochondria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982; 393: 32-47.

**Qureshi A R, Alvestrand A, Divini-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergstrom J.** Inflammation, Malnutrition, and Cardiac Disease as Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc. Nephrol.* 2002; 13: 28–36.

**Rahman Adcock: IM:** Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2006; 28:219-242.

**Rutkowski B, Szolkiewicz M, Korcznska J, et al** Interrelationship between uremic toxicity and oxidative stress. *J Ren Nutr* 2006; 16:190-193.

**Robinson JG & Stone NJ.** Antiatherosclerotic and Antithrombotic Effects of Omega-3 Fatty Acids. *The American Journal of Cardiology.* 2006; 98:39-49.

- Romieu I, Garcia-Esteban RA, Sunyer J.** The effect of supplementation with omega 3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM2.5. *Environ health Perspect.* 2008; 116: 1237-1242.
- Sakata N, Uesugi N, Takbayashi S.** Glycooxidation and lipid peroxidation of low-density lipoprotein can synergistically enhance atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2001; 49: 466-75.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L.** Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001; 44: 129-46.
- Singh U.** Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology.* 2006; 13 (3): 129-42.
- Soriano S, González L, Martín-Malo.** C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD) 3–5 patients. *Clin Nephrol.* 2007; 67: 352–357.
- Souci S W, Fachmann W, Kraut H.** La composition des aliments. Tableaux des valeurs nutritives. 6<sup>ème</sup> édition revue et complète. *Medpharm Scientific publishers.* 2000.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J.** Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 953-60.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T.** Elevated IL-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 274-82.
- Stenvinkel P.** Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif.* 2001; 19: 1053-61
- Stocker R, Keaney JF.** Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84(4): 1381-1478.
- Subbanagounder G, Watson AD, Berliner JA.** Bioactive products of phospholipid oxidation: isolation, identification, measurement and activities. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28: 1751-61.
- Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E.** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(5), 349-361.
- Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, Oh SF, Spite M.** Maresins: novel macrophage mediators with potent anti inflammatory and proresolving actions, *J Exp Med.* 2009; 206:15-23.
- Shidfar F, Keshavarz A, Hosseyni S, Ameri A, Yarahmadi S.** Effects of omega 3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients. *East Mediterran Health J.* 2008; 14: 305-315.
- Shearer Gregory C, Savinova Olga V, Harris William S.** Fish oil - How does it reduce plasma triglycerides? *Biochimica et Biophysica Acta.* 2011; 10.1016.

- Sun-Hee Park, Peter Stenvinkel, Bengt Lindholm.** Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition.* 2012; 22(1):120-7.
- Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH, OPACH Study Group.** N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN*2006; 1:780-786.
- Takeuchi M, Yamagishi S.** TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med Hypotheses.* 2004; 63: 449-52.
- Thijssen S, Wystrychowski G, Usvyat L, Kotanko P, Levin NW.** Determinants of Serum Albumin Concentration Analyzed in a Large Cohort of Patients on Maintenance Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition.* 2007; 17 (1): 70-74.
- Togni V, Ota CC, Folador A, Júnior OT, Aikawa J, Yamazaki RK, Freitas FA, Longo R, Martins EF, Calder PC, Curi R, Fernandes LC.** Cancer cachexia and tumor growth reduction in Walker 256 tumor-bearing rats supplemented with n-3 polyunsaturated fatty acids for one generation. *Nutrition and Cancer.* 2003; 46: 52-58.
- Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B, Fouque D, Heidland A, Teplan V, Wanner C.** ESPEN consensus on nutritional treatment of patients with renal insufficiency (part 1 of 2). *Clin Nutr*2000; 19:197–207.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M.** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress induced cancer. *Chem Biol Interact*2006; 160:1-40.
- Vaziri ND.** Dyslipidemia of chronic renal failure. The nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Ren Physiol*2006; 290:F262-F272.
- Von Schacky C.** A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels, *Vasc Health Risk Manag*, 2006; 2: 251-262.
- Walter MF, Jacob RF, Bjork RE.** Circulating lipid hydroperoxids predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: The PREVENT study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1196-202.
- Ward RA, McLeish KR.** Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs.* 2003; 27(3): 230-6.
- Yeum JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA.** C-Reactive Protein Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases.* 2000; 35(3): 469-476.
- Yoshikawa T, Yamamoto Y.** Free radicals in chemistry, Biology and Medicine. *Ed. Oica Internationnal, Londre.* 2000.

**Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K.** Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet* 2007; 369:1090-1098.

**Zararsiz I, Sonmez MF, Yilmaz HR, Tas U, Kus I, Kavakli A, Sarsilmaz M.** Effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde induced nephropathy in rats. *Toxicol Ind Health*. 2006; 22: 223-229.

**Zalba G, Beaumont FJ, San Jose G, Fortun A, Fortun MA, Diez J.** Is the balance between nitric oxide and superoxide altered in spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction?. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 2-5.

**Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohoou C, Skoumas Y.** Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study, *J. Am. Coll. Cardiol* 2005; 46(1): 120–124.



# ANNEXES

**Tableau IX:** Teneurs en triglycérides exprimées en mmol/L au niveau sérique et lipoprotéique chez les traités et les non traités

	T0	T1		T2		T3	
		Non traités	traités	Non traités	traités	Non traités	traités
<b>TG sériques</b>	3,10±0,66	2,80± 0,56	1,60± 0,56 *#	2,98± 0,16	1,55±0,16 *#	3,10± 0,83	1,03±0,22 ***#
<b>TG-VLDL</b>	1,5±0,2	1,40±0,23	0,8±0,02 *#	1,35±0,01	0,81±0,12 *#	1,27±0,02	0,75±0,02 ***#
<b>TG-LDL</b>	0,12±0,09	0,20±0,05	0,2±0,01	0,5±0,20 ***	0,3±0,1 ***	0,72±0,32 ***	0,38±0,13 ***##
<b>TG-HDL<sub>2</sub></b>	0,80±0,12	0,75±0,02	0,75±0,12	0,92±0,13	0,89±0,11	0,67±0,13	0,70±0,36
<b>TG-HDL<sub>3</sub></b>	0,80±0,09	0,76±0,12	0,69±0,16	0,79±0,11	0,89±0,22	1,20±0,01	1,00±0,12

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. \*Patients traités et non traités vs T0 (Début de l'étude).

# Patients traités vs patients non traités. \*#P<0,05 ; \*\*\*#P<0,01 ; \*\*\*## P<0,001.

**Tableau X:** Teneurs en cholestérol exprimées en mmol/L au niveau sérique et lipoprotéique chez les traités et les non traités.

	T0	T1		T2		T3	
		Non traités	traités	Non traités	traités	Non traités	traités
<b>CT sérique</b>	5,13±0,73	5,36±1,02	4,83±0,23	5,36±1,02	4,55±0,14	5,36±1,02	4,58±0,12 *
<b>C-VLDL</b>	2,15±0,49	2,50±0,20	2,09±0,33	2,50±0,20	2,15±0,49	2,50±0,20	2,00±0,78
<b>C-LDL</b>	2,25±0,11	2,10±0,09	2,13±0,52	1,95±0,29	2,55±0,02	1,92±0,95	1,65±0,06 *
<b>C-HDL<sub>2</sub></b>	0,55±0,89	0,59±0,20	0,67±0,33	1,00±0,20	0,32±0,19	0,89±0,10	1,00±0,19 *
<b>C-HDL<sub>3</sub></b>	1,70±0,81	1,89±0,51	2,03±0,12	1,56±0,21	1,81±0,023	1,81±0,15	1,90±0,02

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. . \*Patients traités et non traités vs T0 (Début de l'étude).

# Patients traités vs patients non traités. \*#P<0,05 ; \*\*##P<0,01 ; \*\*\*### P<0,001.

**Tableau XI :** Marqueurs de l'inflammation chez les traités et les non traités.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>		<b>T2</b>		<b>T3</b>	
		<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>
<b>Hémoglobine (g dL<sup>-1</sup>)</b>	13,10±0,11	12,00±0,12	13,5±0,15	13,01±0,22	17,90±1,22	13,53±6,28	13,22±6,01
<b>Fibrinogène (g L<sup>-1</sup>)</b>	3,55±1,7	3,05±0,7	3,95±0,5	3,25±1,9	2,90±1,77	3,45±0,9	2,25±0,1 *#
<b>Albumine (g L<sup>-1</sup>)</b>	42,22±5,03	42,00±6,33	44,89± 3,00	42,26±5,01	42,24±3,86	44,13±5,22	39,94±4,00
<b>CRP (mg L<sup>-1</sup>)</b>	8,56±0,3	7,03±0,19	7,40±0,35	7,79±0,76	5,98±1,15 *	7,81±0,12	4,39±0,13 *#

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. . \* Patients traités et non traités vs T0 (Début de l'étude).

# Patients traités vs patients non traités.\*#P<0,05.

**Tableau XII** : peroxydation lipidique et protéique, chez les traités et les non traités.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>		<b>T2</b>		<b>T3</b>	
		<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>
<b>TBARS</b> <b>(<math>\mu\text{molL}^{-1}</math>)</b>	8,45 $\pm$ 0,56	7,89 $\pm$ 1,53	5,89 $\pm$ 0,14 ***#	6,73 $\pm$ 0,30	5,45 $\pm$ 0,10 ***	8,45 $\pm$ 0,56	3,90 $\pm$ 0,90 ***##
<b>Carbonyles</b> <b>(<math>\text{mmolL}^{-1}</math>)</b>	9,50 $\pm$ 0,40	7,50 $\pm$ 0,90	7,80 $\pm$ 0,10 *	8,90 $\pm$ 0,50	7,00 $\pm$ 0,04 ***	9,20 $\pm$ 0,10	6,50 $\pm$ 0,03 ***

**Tableau XIII** : Teneurs sériques en bilirubine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et en acide urique ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les patients traités et non traités.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>		<b>T2</b>		<b>T3</b>	
		<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>
<b>Bilirubine</b> <b>(<math>\mu\text{molL}^{-1}</math>)</b>	7,00 $\pm$ 2,60	6,56 $\pm$ 2,10	6,23 $\pm$ 0,18	6,01 $\pm$ 0,19	5,80 $\pm$ 1,30	7,01 $\pm$ 0,61	6,16 $\pm$ 0,12
<b>Acide urique</b> <b>(<math>\mu\text{mol mL}^{-1}</math>)</b>	0,43 $\pm$ 0,11	0,55 $\pm$ 0,09	0,49 $\pm$ 0,06	0,48 $\pm$ 0,12	0,52 $\pm$ 0,06	0,56 $\pm$ 0,10	0,63 $\pm$ 0,09 *

Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. . \*Patients traités et non traités vs T0 (Début de l'étude).

# Patients traités vs patients non traités. \*\*P<0,05 ; \*\*\*P<0,01 ; \*\*\*\*P<0,001.

**Tableau XIV :** Variation de l'activité des enzymes antioxydantes (UI. ml<sup>-1</sup>) chez les patients traités et non traités.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>		<b>T2</b>		<b>T3</b>	
		<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>	<b>Non traités</b>	<b>traités</b>
<b>SOD (U.ml<sup>-1</sup>)</b>	91,00±12,06	82,10±11,53	115,32±8,45 *#	75,08±9,03	118,66±10,07 ***###	99,12±7,56	145,59±13,76 ***###
<b>GSH-Px (U.ml<sup>-1</sup>)</b>	6,02±0,56	5,32±1,53	10,76±0,14 ***###	6,12±0,3	11,95±0,07 ***###	4,88±0,56	12,5±1,53 ***###
<b>Catalase (U.ml<sup>-1</sup>)</b>	90,11±2,5	85,45±7,4	99,6±7,5	79,98±6,32	124,3±7,3 ***###	65,78±3,45	112,34±6,8 *###

Les valeurs représentent la moyenne ± écartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student. T0 : début de l'étude ; T1, T2, et T3 : 30, 60, et 90 jours après le début de l'intervention nutritionnelle. . \*Patients traités et non traités vs T0 (Début de l'étude).

# Patients traités vs patients non traités. \*#P<0,05 ; \*\*###P<0,01 ; \*\*\*### P<0,001.

## Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty-Acid Supplementation on Redox Status in Chronic Renal Failure Patients With Dyslipidemia

Nassima Bouzidi, MD,\* Khedidja Mekki, PhD,\* Ali Boukaddoum, MD,\*  
Nawel Dida, MD,\* Abbou Kaddous, PhD,† and Malika Bouchenak, PhD\*

**Objective:** We sought to evaluate the effects of omega-3 polyunsaturated fatty-acid (PUFA) supplementation on dyslipidemia, lipid and protein peroxidation, and antioxidant defense in patients with chronic renal failure (CRF).

**Design:** Eighty patients with CRF were diagnosed in the hospital of Oran between January 2008 and April 2008. Forty patients (male/female, 22/18; aged  $61 \pm 14$  years, S.D.) were available for the study. They presented with dyslipidemia and hypertriglyceridemia (triacylglycerols,  $>1.7$  mmol/L) and/or hypercholesterolemia (total cholesterol,  $>5$  mmol/L).

**Intervention:** All patients received nutritional counsel adapted to CRF, i.e., energy intake of  $.12$  megajoule  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  body weight  $\cdot$  day<sup>-1</sup>, protein intake of  $.8$  g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  body weight  $\cdot$  day<sup>-1</sup>, and lipid intake of 35% of total energy intake with 28% PUFAs, 37% monounsaturated fatty acids, and 35% saturated fatty acids. Patients were randomized into two groups: 20 received supplementation with omega-3 fish oil ( $2.1$  g  $\cdot$  day<sup>-1</sup>) for 90 days, and 20 were used as controls. To control the counsel monitoring, a nutritional survey was performed at baseline and at 12 weeks. Blood samples were drawn at the beginning (T0), at 30 days (T1), at 60 days (T2), and at 90 days (T3) after initiating treatment.

**Results:** In the omega-3 group, a reduction in triacylglycerol levels was evident at T1 ( $-43\%$ ), T2, and T3 ( $-48\%$ ). Thiobarbituric acid-reactive substances were at lower levels at T1 and T3. There was no significant difference in carbonyl values, whereas serum superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities were increased at T1, T2, and T3. High catalase activity was evident at T2 and T3.

**Conclusion:** Omega-3 supplementation improves hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients with CRF, and may lead to decreased rates of cardiovascular complications.

© 2010 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

CARDIOVASCULAR diseases (CVDs) are the major cause of mortality and morbidity in patients with chronic renal failure (CRF). The incidence of CVD in CRF accounts for 40% to 50% of deaths among patients on renal-replacement therapy. Many patients with atherosclerosis

enter dialysis, which can lead to a high risk of early mortality during the first years of dialysis.<sup>1</sup> Cardiovascular diseases are caused by numerous factors, defined as traditional or uremia related-risk factors. Chronic renal failure generates an atherogenic lipid profile, characterized by high levels of triglycerides (TGs) and low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).<sup>2-4</sup>

Hypertriglyceridemia is identified as an atherogenic risk factor,<sup>5</sup> and is attributable to the effects of CRF on key enzymes involved in lipid metabolism. The activities of lipoprotein lipase (LPL), hepatic lipase (HL), and lecithin:cholesterol acyltransferase are reduced in CRF,<sup>3</sup> and are aggravated by the duration of hemodialysis.<sup>6</sup>

In recent years, the role of nontraditional risk factors for CVD has been highlighted. Such factors include severe prolonged oxidative stress

\*Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université d'Oran, Es-Sénia, Oran, Algeria.

†Service de Néphrologie, Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran, Oran, Algeria.

Address reprint requests to Khedidja Mekki, PhD, Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université d'Oran, Es-Sénia, Oran 31100, Algeria. E-mail: khmekki@hotmail.com

© 2010 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

1051-2276/\$36.00

doi:10.1053/j.jrn.2010.01.002

(OS), endothelial dysfunction, malnutrition, and chronic inflammation. Increased oxidative stress is now considered a major risk factor in patients with CRF, and it may be exacerbated by dialysis.<sup>7</sup> Oxidative stress results from an imbalance between oxidant production and antioxidant defense mechanisms, with increased levels of pro-oxidants leading to tissue damage.<sup>8</sup> Antioxidants can be divided into intracellular and extracellular antioxidants. Intracellular enzymatic antioxidants include superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase, which convert substrates (superoxide anion radicals and hydrogen peroxide) into less reactive forms. Several extracellular antioxidants, such as albumin and urate, prevent free-radical reaction by sequestering transition metal ions via chelation in plasma.<sup>9</sup>

Several studies demonstrated increased oxidative stress in patients with CRF, including accumulations of reactive carbonyl compounds as markers of elevated protein peroxidation,<sup>7,10,11</sup> and increased concentrations of thiobarbituric acid-reactive substances and malondialdehyde in plasma as markers of high lipid peroxidation.<sup>12-14</sup>

In the last two decades, several studies and clinical trials indicated the beneficial effects of omega-3 fatty acids in the primary and secondary prevention of CVD, especially in high-risk populations. The two specific omega-3 fatty acids associated with cardiovascular benefits and lower TG levels are derived from fish oils, i.e., docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid. Omega-3 fatty acids improve dyslipidemia, decrease the inflammatory process, play a role in the prevention of atherosclerosis, and inhibit thrombotic events.<sup>15,16</sup>

The few studies of omega-3 supplementation conducted in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis described salutary effects on triglyceride levels. However, these effects were not established in patients with CRF before dialysis. Unfortunately, the published studies are characterized by supraphysiological omega-3 doses (>3 g/day) that may be difficult to consume for extended periods.<sup>17</sup> Moreover, there are no data on the effects of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with CRF.

This study investigated the effects of a physiological dose ( $2.1 \text{ g} \cdot \text{day}^{-1}$ ) of omega-3 polyunsaturated fatty-acid (PUFA) supplementation for 90 days, in association with dietary advice, on dyslipi-

demia, lipid peroxidation, protein oxidation, and antioxidant defense in patients with moderate CRF.

## Subjects and Methods

A prospective, randomized trial study was conducted from January to April 2008 in the hospital of Oran (in western Algeria). Eighty patients were included on the basis of a glomerular filtration rate (GFR) <80 mL/min, dyslipidemia, and body mass index <29. Subjects were excluded if they had a diabetic nephropathy or thyroid disease, or used anti-inflammatory drugs or antioxidant vitamins. *Creatinine clearance was estimated* on the basis of serum *creatinine*, using the formula of *Cockcroft and Gault*,<sup>18</sup> i.e.,  $\text{GFR} = (140 - \text{age}) \times \text{body weight} \times 1.23/\text{creatinine}$ . In women, this value was multiplied by .85.

Among 80 patients recruited, 40 (male/female, 22/18) with a mean age of  $61 \pm 14$  (S.D.) years were available for the study. They presented with dyslipidemia and hypertriglyceridemia (TG, >1.7 mmol/L) and/or hypercholesterolemia (TC, >5 mmol/L), and were recruited for the nutritional intervention. Patients' CRF was caused by chronic glomerulonephritis (n = 19), vascular nephropathy (n = 10), cystic kidney disease (n = 3), and unknown etiologies (n = 8). Table 1 lists the demographic and medical characteristics of the study population.

## Nutritional Intervention

All patients received nutritional counsel adapted to CRF (energy intake of  $.12 \text{ megajoule} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{body weight} \cdot \text{day}^{-1}$ , protein intake of  $.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{body weight} \cdot \text{day}^{-1}$ , and lipid intake of 35% of total energy intake with 28% PUFAs, 37% of monounsaturated fatty acids, and 35% saturated fatty acids). Patients were randomized into two groups: 20 received supplementation with omega-3 (fish-oil capsule from Arkopharma (Carros, France),  $2.1 \text{ g} \cdot \text{day}^{-1}$ , with 33% eicosapentaenoic acid and 12% docosahexaenoic acid) for 90 days, and 20 were used as controls. To control the counsel monitoring, a nutritional survey was performed at baseline and at 12 weeks.

All patients were treated in the Nephrology Ward of the University Hospital of Oran. The purpose of the study was explained to the patients, and the investigation was conducted with their



**Table 1.** Demographic and Medical Characteristics of Patients

Patients (n)	40
Age (y)	61 ± 14
Weight (kg)	64 ± 5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 ± 1.6
Sex ratio (male/female)	22/18
Smokers (%)	32%
Employed (%)	50%
SBP (mm Hg)	125 ± 10
DBP (mm Hg)	84 ± 1
Glucose (g · L <sup>-1</sup> )	.90 ± .06
Triacylglycerol (mmol · L <sup>-1</sup> )	3.10 ± .66
Total cholesterol (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.13 ± .73

Data are expressed as mean ± SD.

BMI, body mass index (weight in kg/height in m<sup>2</sup>); SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

consent. The experimental protocol was approved by the Committee for Research on Human Subjects of Oran.

## Assays

In all patients, blood samples were drawn after a 12-hour overnight fast by antecubital venipuncture, at the beginning (T0), at 30 days (T1), at 60 days (T2), and at 90 days (T3) after initiating treatment. Samples were collected by low-speed centrifugation at 3000 × g at 5°C for 15 minutes, and were preserved with .1% Na<sub>2</sub> ethylenediaminetetraacetic acid and .02% sodium azide.

## Lipid, Protein, and Apolipoprotein Analysis

Triacylglycerols (TGs) and total cholesterol (TC) were determined by colorimetric methods (BioMérieux Kits, Craponne, France). Urea and creatinine were analyzed by colorimetric methods (Kits Biocon). Serum HDL-C levels were determined enzymatically, using a cholesterol oxidase-phenol and peroxidase (CHOD-PAP) kit after precipitation of the chylomicrons. Very low-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were determined using phosphotungstic acid and Mg<sup>++</sup> (BioMérieux Kits, SA, France). Serum LDL-C was determined enzymatically, using the CHOD-PAP kit after precipitation of the LDL. Serum apolipoproteins (apo) A-I and B were measured according to the immunoturbidimetric method (Human Kit, Wiesbaden, Germany).

## Lipid and Protein Peroxidation

Serum lipid peroxidation was estimated by measuring thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) concentrations according to the method of Quintanilha et al.,<sup>19</sup> using tetraethoxypropane (Prolabo, Paris, France) as a precursor of malondialdehyde. One milliliter of diluted sample (protein concentration of about 2 mg/mL) was added to 2 mL of thiobarbituric acid (final concentration, 0.017 mmol/L) and butylated hydroxytoluene (concentration, 3.36 mmol/L), and incubated for 15 minutes at 100°C. After cooling and centrifugation, the absorbance of supernatant was measured at 535 nm. Data were expressed as mmol of TBARS produced/mL of serum. Oxidized proteins were estimated by measuring carbonyl concentrations according to the method of Levine et al.,<sup>20</sup> using 2,4-dinitrophenylhydrazine.

## Antioxidant Measurements

Superoxide dismutase (SOD; enzyme nomenclature [EC] 1.15.1.1) and glutathione peroxidase (GSH-Px; EC 1.11.1.9) levels were determined by a kit from Cayman Chemical (Ann Arbor, Michigan). The SOD activity was assessed at 440 nm by measuring the dismutation of superoxide radicals generated by xanthine oxidase and hypoxanthine. The GSH-Px activity was measured indirectly through a coupled reaction with glutathione reductase (G-Red). Oxidized glutathione, produced upon reduction of an organic hydroperoxide by GSH-Px, was recycled to its reduced state by G-Red and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). The oxidation of NADPH to oxidised form of NADPH (NADP<sup>+</sup>) is accompanied by a decrease in absorbance at 340 nm. Catalase (EC 1.11.1.6) activity was measured at 25°C, using the method of Aebi,<sup>21</sup> by measuring the rate of decomposition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at 240 nm. Albumin and urate levels were determined by colorimetric methods (Boehringer Kits, Mannheim, Germany).

## Statistical Analysis

Data are presented as mean ± standard error, and were analyzed by Student's *t* test. Levels of *P* < .05 were taken as significant. Data are compared twice: † the omega-3 group compared with the control group. Over time \*T1, T2, and T3 compared with T0.

## Results

### Renal Function, Lipids, and Apolipoproteins Parameters

No significant difference was evident in creatinine, urea concentration, and GFR in the omega-3 group compared with the control group (Table 2). In the omega-3 group, compared with the control group (Table 3), a reduction by 43% in triacylglycerol level was evident at T1 ( $P < .05$ ), by 48% at T2 ( $P < .05$ ), and 67% at T3 ( $P < .01$ ). A progressive decrease of TG by 39%, 41%, and 60% was evident in the omega-3 group at T1 ( $P < .05$ ), T2 ( $P < .05$ ), and T3 ( $P < .01$ ), respectively, compared with T0. Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, apo-A-I, apo-B, TC/HDL-C, TC/LDL-C, and apo-A-I/apo-B ratios were similar in both groups, at T1, T2, and T3. In the omega-3 group, TC values was decreased by 11% at T3 compared with T0 ( $P < .05$ ), and apo-B values were lower by 26% at T2 compared with T0 ( $P < .05$ ) (Table 3). The reduction by 29% of TC/HDL-C and by 32% of TC/LDL-C ratios was evident at T3 compared with T0 ( $P < .05$ ). The Apo-A-I/apo-B ratio increased by 25%, 51%, and 27% at T1, T2, and T3, respectively, compared with T0 ( $P < .05$ ).

### Lipid and Protein Peroxidation

Thiobarbituric acid-reactive substance values (Table 4) were lower in the omega-3 group by 25% at T1 ( $P < .05$ ) and 54% at T3 ( $P < .001$ ) compared with the control group, and a progressive decrease was evident at T1 (-30%), T2 (-36%), and T3 (-53%), compared with T0 ( $P < .001$ ).

There was no significant difference in carbonyl values in the omega-3 group compared with the control group. However, lower values were evident at T1 (-18%;  $P < .05$ ), T2 (-27%;  $P < .05$ ), and T3 (-32%;  $P < .001$ ) compared with T0.

### Antioxidant Parameters

The SOD activity was increased in the omega-3 group (Table 4) compared with the control group at T1 (29%;  $P < .05$ ), T2 (37%;  $P < .001$ ), and T3 (32%;  $P < .001$ ). Omega-3 enhanced GSH-Px activity by 51% at T1 ( $P < .001$ ), 49% at T2 ( $P < .001$ ), and 74% at T3 ( $P < .001$ ). The GSH-Px activity was 1.7-fold, 1.98-fold, and 2.07-fold higher at T1, T2, and T3, respectively, than at T0 ( $P < .001$ ).

**Table 2.** Changes in Creatinine, Urea, and Glomerular Filtration Rate in CRF Patients Supplemented for 3 Months With Omega-3

	T0		T1		T2		T3	
	Baseline		Control Group	Omega 3 Group	Control Group	Omega 3 Group	Control Group	Omega 3 Group
Creatinin ( $\text{mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	189 ± 70		151 ± 57	216 ± 87	170 ± 56	207 ± 74	109 ± 47	220 ± 54
Urea ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	14.27 ± 4.83		11.05 ± 4.75	14.60 ± 3.63	11.50 ± 3.08	15.71 ± 2.00	12.13 ± 3.40	18.52 ± 2.00
GFR ( $\text{mL} \cdot \text{L}^{-1}$ )	75 ± 15		70 ± 10	75 ± 8	72 ± 6	80 ± 12	75 ± 8	82 ± 6

T0, beginning of study; T1, 30 days after initiating treatment; T2, 60 days after initiating treatment; T3, 90 days after initiating treatment; Control Group, CRF patients without treatment; Omega-3 Group, CRF patients with omega-3 supplementation.

**Table 3.** Changes in Lipids, Apolipoproteins, and Atherogenic Indices in CRF Patients Supplemented for 3 Months With Omega-3

	T0		T1		T2		T3	
	Baseline		Control Group	Omega 3 Group	Control Group	Omega 3 Group	Control Group	Omega 3 Group
	TG (mmol · L <sup>-1</sup> )	3.10 ± .66	2.80 ± .56	2.98 ± .16	1.60 ± .56 <sup>††</sup>	2.98 ± .16	1.55 ± .16 <sup>††</sup>	3.10 ± .83
TC (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.13 ± .73	5.36 ± 1.02	5.36 ± 1.02	4.83 ± .23	5.36 ± 1.02	4.55 ± .14	5.36 ± 1.02	4.58 ± .12*
C-HDL (mmol · L <sup>-1</sup> )	2.15 ± .49	2.50 ± .20	2.50 ± .20	2.09 ± .33	2.50 ± .20	2.15 ± .49	2.50 ± .20	2.00 ± .78
C-LDL (mmol · L <sup>-1</sup> )	2.76 ± 1.79	2.08 ± .27	2.08 ± .27	3.00 ± .50	2.08 ± .27	2.90 ± .25	2.08 ± .27	2.75 ± .45
Apo-AI (g · L <sup>-1</sup> )	1.20 ± .42	1.22 ± .62	1.22 ± .62	1.24 ± .24	1.22 ± .62	1.44 ± .20	1.22 ± .62	1.35 ± .42
Apo-B (g · L <sup>-1</sup> )	1.20 ± .15	1.0 ± .21	1.0 ± .21	.93 ± .63	1.0 ± .21	.89 ± .22*	1.0 ± .21	1.00 ± .45
CT/C-HDL	2.83 ± 1.11	2.10 ± .11	1.95 ± .21	2.43 ± .52	1.95 ± .21	2.11 ± .023	1.71 ± .45	2.00 ± .06*
CT/C-LDL	1.90 ± .75	2.57 ± .78	2.27 ± .15	1.61 ± .58	2.27 ± .15	1.56 ± .90	2.10 ± .90	1.30 ± .45*
Apo-AI/Apo-B	1.06 ± .42	1.50 ± .50	.82 ± .42	1.33 ± .30	.82 ± .42	1.61 ± .30*	1.12 ± .33	1.35 ± .40*

T0, beginning of study; T1, 30 days after initiating treatment; T2, 60 days after initiating treatment; T3, 90 days after initiating treatment; Control Group, CRF patients without treatment; Omega-3 Group, CRF patients with omega-3 supplementation.

Data are presented as mean ± standard error, and were analyzed using Student's *t* test.

Data are compared twice: over times (\*) T1, T2, and T3 compared with T0, and in the omega-3 group compared with the control group (†).

\*†*P* < .05.

\*\*††*P* < .01.

Increased catalase activity was evident only at T2 (36%) and T3 (41%) in the omega-3 group compared with the control group (*P* < .001). Moreover, this enzyme was increased at T2 (+36%; *P* < .001) and T3 (+23%; *P* < .01) compared with T0. Albumin concentrations were similar in both groups at T1, T2, and T3, whereas uric-acid concentrations were elevated in the omega-3 group (*P* < .05) at T3 compared with T0. In the control group, no significant difference was evident for any of the parameters over time.

### Discussion

A randomized trial was conducted in patients with moderate CRF, to determine the effects of physiologic doses of omega-3 fatty-acid supplementation (2.1g · L<sup>-1</sup>) on dyslipidemia, lipid and protein peroxidation, and antioxidant defense. The study was performed in 40 patients with moderate CRF (male/female, 22/18; aged 61 ± 14 years) and dyslipidemia, hypertriglyceridemia (TG, >1.7 mmol/L), and/or hypercholesterolemia (TC, >5 mmol/L). All patients received nutritional counsel and were randomized into two groups: one received supplementation with omega-3, and the second was a control group. Although some limitations of this study included lack of a placebo and small sample size, we demonstrated the favorable effects of omega-3 fatty acids on renal function in patients with CRF. These results are in agreement with previous data in patients with hypertension or renal transplants.<sup>22</sup> The potentially vasodilatory effect of omega-3 fatty acids may promote improved renal function and blood-pressure control.

Our investigation showed that in patients with CRF, 2.1 g/day of omega-3 fatty acids reduced hypertriglyceridemia by 48% at 90 days of treatment.<sup>23</sup> Moreover, a progressive decrease was evident in triglyceride values at 30, 60, and 90 days of treatment, compared with values at the initiation of the intervention. There are few published reports on the effects of omega-3 supplementation on dyslipidemia in uremic patients, and the majority of those studies were conducted in hemodialysis and peritoneal dialysis patients,<sup>17</sup> and were not randomized.

Some authors reported that daily fish oil (1.7 to 8 g) in patients on renal-replacement therapy reduced TG, although its effect on total cholesterol and HDL-C has been variable.<sup>23-25</sup>

**Table 4.** Changes in Pro-Oxidant and Antioxidant Parameters in CRF Patients Supplemented for 3 Months With Omega-3

	T0		T1		T2		T3	
	Baseline	Control Group	Control Group	Omega 3 Group	Control Group	Omega 3 Group	Control Group	Omega 3 Group
TBARS ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	8.45 ± .56	7.89 ± 1.53	5.89 ± .14***†	5.89 ± .14***†	6.73 ± .30	5.45 ± .10***	8.45 ± .56	3.90 ± .90***††
Carbonyls ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	9.50 ± .40	7.50 ± .90	7.80 ± .10*	7.80 ± .10*	8.90 ± .50	7.00 ± .04***	9.20 ± .10	6.50 ± .03***
SOD ( $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	91.00 ± 12.06	82.10 ± 11.53	115.32 ± 8.45*†	115.32 ± 8.45*†	75.08 ± 9.03	118.66 ± 10.07***†††	99.12 ± 7.56	145.59 ± 13.76***†††
GSH-Px ( $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	6.02 ± .56	5.32 ± 1.53	10.76 ± .14***†††	10.76 ± .14***†††	6.12 ± .3	11.95 ± .07***†††	4.88 ± .56	12.5 ± 1.53***†††
Catalase ( $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	90.11 ± 2.5	85.45 ± 7.4	99.6 ± 7.5	99.6 ± 7.5	79.98 ± 6.32	124.3 ± 7.3***†††	65.78 ± 3.45	112.34 ± 6.8*†††
Albumins ( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	42.22 ± 5.03	42.00 ± 6.33	44.89 ± 3.00	44.89 ± 3.00	42.26 ± 5.01	42.24 ± 3.86	44.13 ± 5.22	39.94 ± 4.00
Urate ( $\text{mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	.43 ± .11	.55 ± .09	.49 ± .06	.49 ± .06	.48 ± .12	.52 ± .06	.56 ± .10	.63 ± .09*

T0: the beginning of the study, T1: 30 days after initiating treatment, T2: 60 days after initiating treatment, T3: 90 days after initiating treatment. Control group: CRF patients without treatment, Omega-3 group: CRF patients with omega-3 supplementation.

Data are presented as mean ± standard error, and were analyzed using Student's *t* test.

Data are compared twice: over times (\*) T1, T2, and T3 compared with T0, and in the omega-3 group compared with the control group (†).

††*P* < .01.

†††*P* < .05.

\*\*\*†††*P* < .001.

Hypertriglyceridemia in patients with CRF was associated with a decrease in HDL<sub>2</sub>-C, and was attributable to decreased lipolytic activity. Mechanistically, most of the evidence suggests that omega-3 reduces the synthesis and secretion of very low density lipoprotein (VLDL), and increases the removal of TG from VLDL and chylomicron particles through the upregulation of lipolytic enzymes.<sup>26,27</sup> In our study, no changes in TC, HDL-C, LDL-C, apo-A-I, apo-B, TC/HDL-C, TC/LDL-C, and apo-A-I/apo-B occurred in the omega-3 group compared with the control group. The effects of omega-3 on TC, HDL-C, and LDL-C have been variable. Some studies reported an increase in HDL-C, and others reported no change.<sup>17</sup> The amount of omega-3 supplementation and its duration may have contributed to the differences in our results, compared with those reported by others. Relatively few investigators have examined the effects of physiologic doses (<3 g) of omega-3 on serum lipid profiles. However, with the publication of the DART Study<sup>28</sup> and the GISSI-Prevenzione Study,<sup>29</sup> it is becoming clear that small intakes of omega-3 can have a significant impact on coronary heart disease (CHD) risk. These studies showed that 1 g of daily supplementation with n-3 PUFA led to a significant benefit in reducing the risk of death among patients who suffered from myocardial infarctions, and exerted a protective effect against cardiovascular events.

Clearly, patients with CRF undergo high oxidative stress because of decreasing antioxidant defenses and increasing pro-oxidant factors. Several pathophysiologic explanations were put forward. Some attribute the high oxidative stress (OS) to malnutrition and hypoalbuminemia due to the low availability of "thiol," whereas others point to "uremic status" itself, with a solute retention that may favor pathogenicity, and others propose an association of comorbid factors such as advanced age, diabetes, and inflammatory and infectious phenomena.<sup>30,31</sup> The increase of OS leads to lipid and protein peroxidation. The increased OS appears before the initiation of dialysis, and hemodialysis does not reduce OS. Our results showed that omega-3 supplementation improved OS in patients with CRF. The low OS was confirmed by the decrease in TBARS values and the increase in activity of GSH-Px, SOD, and catalase enzymes. Shidfar et al.<sup>31</sup> reported low lipid peroxidation with omega-3 in diabetes patients.

Similarly, Romieu et al.<sup>32</sup> reported that omega-3 modulated the oxidative response in subjects exposed to stress. Potential mechanisms of reduced TBARS may relate to the assembly of omega-3 in membrane lipids and lipoproteins, making the double bonds less available for free radical attack, inhibition of the pro-oxidant enzyme phospholipase A2, and stimulation of antioxidant enzymes.<sup>33</sup> Omega-3 was shown to act both directly (by replacing arachidonic acid as an eicosanoid substrate, and inhibiting arachidonic-acid metabolism) and indirectly (by altering the expression of inflammatory genes through effects on transcription factor activation).<sup>34-36</sup> In this regard, omega-3 upregulates the gene expression of antioxidant enzymes, and downregulates genes associated with the production of reactive oxygen species. Superoxide dismutase is the first line of defense against free radical attacks. Its function is to catalyze the conversion of superoxide radicals to hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).<sup>37</sup> The observed increase in SOD activity can lead to an important elimination of superoxide ions, which can then inhibit the formation of hydroxyl radicals. Furthermore, GSH-Px activity was significantly higher in the omega-3 group. Glutathione peroxidase is an enzyme that scavenges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and lipid peroxides. This would explain the decrease in TBARS levels. In animal experiments, rats administered omega-3 showed increased SOD and GSH-Px enzyme activity, and decreased levels of malondialdehyde, a marker of lipid peroxidation.<sup>38</sup> A recent study reported a linear relationship between docosahexaenoic acid in human fibroblast cultures and a large increase in antioxidant enzymes, contributing to a decrease in OS.<sup>39</sup> Our results showed that carbonyls were not influenced by omega-3 supplementation. Carbonyl stress in uremia is related to a decreased removal of chemically modified proteins by glomerular filtration. Reactive carbonyl compounds formed by the oxidation of carbohydrates and lipids may indirectly lead to advanced glycation or lipoxidation proteins, contributing to the long-term complications associated with CRF.<sup>30</sup> In our study, the increase in antioxidant enzyme activities after supplementation reflected greater protection against OS.

However, omega-3 supplementation had no effect on plasma albumin and uric acid. Plasma albumin and uric acid are extracellular antioxidants that prevent free-radical reactions by sequestering

free iron via chelation in plasma, and they may also scavenge free radicals directly.<sup>31</sup>

## Conclusion

In patients with moderate CRF, daily 2.1-g supplementation with omega-3 is effective in reducing hypertriglyceridemia and lipid peroxidation, and enhancing antioxidant enzyme activities, which may contribute to the prevention of vascular complications in CRF.

## Acknowledgment

This work was supported by the National Agency for the Development of Health Research (ANDRS 02/15/01/01/084).

## References

1. Harper CR, Jacobson TA: Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 51:2375-2384, 2008
2. Vaziri ND: Dyslipidemia of chronic renal failure. The nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Ren Physiol* 290:F262-F272, 2006
3. Chan DT, Irish AB, Dogra CK, Watts GF: Dyslipidaemia and cardiorenal disease: Mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 196:823-834, 2008
4. Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC: Dyslipidemia in chronic kidney disease: An approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 28:958-973, 2008
5. Prinsen BH, De Sain-van der Velden MG, De Koning EJ, Koomans HA, Berger R, Rabelink TJ: Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure: Possible mechanisms. *Kidney Int* 63:121-124, 2003
6. Mekki K, Bouchenak M, Remaoun M, Belleville J: Effect of long-term hemodialysis on plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase activity and the amounts and compositions of HDL<sub>2</sub> and HDL<sub>3</sub> in hemodialysis-treated patients with chronic renal failure: A 9-year longitudinal study. *Med Sci Monit* 10:439-446, 2004
7. Annuk M, Zilmer M, Fellstro B: Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 63(Suppl):S50-S53, 2003
8. Sies H: Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82:291-295, 1997
9. Halliwell B, Gutteridge JMC: Free radicals in biology and medicine, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999. 140-163, 393-430.
10. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C: Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18:1272-1280, 2003
11. Lucchi L, Bergamini S, Iannone A, et al: Erythrocyte susceptibility to oxidative stress in chronic renal failure patients under different substitutive treatments. *Treat Artif Organs* 29:67-72, 2005
12. Rutkowski B, Szolkiewicz M, Korczyńska J, et al: Interrelationship between uremic toxicity and oxidative stress. *J Ren Nutr* 16:190-193, 2006

13. Ramos T, Martinez-Castelao A: Lipoperoxidation and hemodialysis. *Metabolism* 57:1369-1374, 2008
14. Suresh DR, Delphine S, Agarwal R: Biochemical markers of oxidative stress in predialytic chronic renal failure patients. *Hong Kong J Nephrol* 10:69-73, 2008
15. Kandasamy N, Joseph F, Goenka N: The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis* 8:121, 2008
16. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchioli R, Harris WS: Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 83:324-332, 2008
17. Friedman A, Moe S: Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:182-192, 2006
18. Trollfors B, Alestig K, Jagenburg R: Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine, age, sex and body weight. *Acta Med Scand* 221:495-508, 1987
19. Quintanilha AT, Packer L, Davies JM, Racanelli TL, Davies KJ: Membrane effects of vitamin E deficiency: Bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria. *Ann NY Acad Sci* 393:32-47, 1982
20. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al: Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 186:464-478, 1990
21. Aebi H: Catalase. In: Berg Meyer H, ed *Methods of enzymatic analysis*, 2nd ed. Weinheim: Verlag Chemie; 1974: 673-684.
22. Holm T, Andreassen AK, Aukrust P, et al: Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients. *Eur Heart J* 22:428-436, 2001
23. Fiedler R, Mall M, Wand C, et al: Short-term administration of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients with balanced lipid metabolism. *J Ren Nutr* 15:253-256, 2005
24. Dionisio P, Caramello E, Bergia R, et al: Atherogenic risk in patients undergoing regular dialysis treatment: Improvement of lipid pattern and lipoproteins by polyunsaturated omega-3 fatty acids. *Nephrol Dial Transplant* 9:458, 1994
25. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, et al: Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: Double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 13:184-190, 2002
26. Harris WS: Omega-3 long-chain PUFA and triglyceride lowering: Minimum effective intakes. *Eur Heart J* 3(Suppl 3): D59-D61, 2002
27. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, et al: Prescription omega-fatty acids and their lipid effects: Physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 6:391-409, 2008
28. Mozaffarian D, Rimm EB: Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 296:1885-1899, 2006
29. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 105:1897-1903, 2002
30. Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C: Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. *Kidney Int* 76(Suppl):S120-S125, 2000
31. Shidfar F, Keshavarz A, Hosseini S, et al: Effects of omega-3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients. *East Mediterr Health J* 14:305-315, 2008
32. Romieu I, Garcia-Esteban R, Sunyer J, et al: The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM2.5. *Environ Health Perspect* 116:1237-1242, 2008
33. Nenseter MS, Drevon CA: Dietary polyunsaturates and peroxidation of low density lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 7:8-13, 1996
34. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB: Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol* 17:24-38, 2003
35. Calder PC: n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 833(Suppl): 1505S-1519S, 2006
36. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress induced cancer. *Chem Biol Interact* 160:1-40, 2006
37. Rahman Adcock: IM: Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 28:219-242, 2006
38. Zararsiz I, Sonmez MF, Yilmaz HR, et al: Effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced nephropathy in rats. *Toxicol Ind Health* 22:223-229, 2006
39. Arab K, Rossary A, Flourie F, et al: Docosahexaenoic acid enhances the antioxidant response of human fibroblasts by upregulating gamma-glutamyl-cysteinyl ligase and glutathione reductase. *Br J Nutr* 95:18-22, 2006

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of omega 3 polyunsaturated fatty-acid (PUFA) supplementation on dyslipidemia, lipid and protein peroxidation, and antioxidant defense in undialyzed patients with chronic renal failure (CRF).

Eighty patients with CRF were diagnosed in the hospital of Oran. Forty patients (male/female, 22/18; aged  $61 \pm 14$  years) were available for the study. They presented dyslipidemia and hypertriglyceridemia (triacylglycerols  $1,7$  mmol/L) and/or hypercholesterolemia (total cholesterol  $5$  mmol/L).

All patients received nutritional advice adapted to CRF, i.e., energy intake of  $0,12$  megajoule  $\cdot$  Kg<sup>-1</sup> body weight  $\cdot$  Day<sup>-1</sup>, protein intake of  $0,8$  g  $\cdot$  Kg<sup>-1</sup> body weight  $\cdot$  Day<sup>-1</sup>, and lipid intake of 35% of total energy intake with 28% PUFAs, 37% monounsaturated fatty acids, and 35% saturated fatty acids.

Patients were randomized into two groups: 20 received supplementation with omega 3 fish oil ( $2,1$  g  $\cdot$  Day<sup>-1</sup>) for 90 day and 20 were used as controls. To control the counsel monitoring, a nutritional survey was performed at baseline and at 12 weeks. Blood samples were drawn at the beginning (T0), at 30 days (T1), at 60 days (T2), and at 90 days (T3) after initiating treatment.

Energy intake was close to recommendations. A significant increase in total energy intake (TEI) was noted at T2 and T3 ( $P < 0,05$ ) in patients treated with omega 3 compared to controls and to T0. Protein intake was significantly increased at T3 in patients treated with omega 3 compared to controls and to T0 ( $+ 20\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Compared to controls, a significant and progressive reduction in serum triacylglycerols levels was noted in patients treated with omega 3 at T1 ( $-43\%$ ), T2 ( $-48\%$ ), and T3 ( $-67\%$ ) respectively. Reductions were also noted compared to T0.

No effect of omega 3 supplementation was noted on total cholesterol, HDL-C, LDL-C, apo AI and apo B.

Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) were diminished by  $-20\%$  at T1 and by  $-79\%$  at T3. There was no significant difference in carbonyl values according to omega 3 supplementation. Whereas serum superoxide dismutase (SOD) and glutathion peroxydase activities (GPx) were increased at T1 ( $P < 0,05$ ), T2 ( $P < 0,001$ ), and T3 ( $P < 0,001$ ) in treated patients compared to controls and to T0. High catalase activity was noted at T2 ( $P < 0,001$ ) and T3 ( $P < 0,001$ ) in treated patients compared to controls.

**Conclusion:** Omega 3 supplementation improves hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients with CRF, and may lead to decreased rates of cardiovascular complications.

**Key words:** PUFA omega 3 – Dyslipidemia – Protein and lipid peroxydation – Antioxidant defense – Nutritional intervention – Chronic renal failure.

## RESUME

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation en acide gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 sur, la dyslipidémie, l'inflammation, la peroxydation lipidique et protéique, et la défense anti oxydante chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) non dialysés. 80 patients adultes atteints d'IRC sont dépistés au niveau du centre hospitalo-universitaire d'Oran. 40 patients (H/F : 22/18 ; d'âge moyen  $61 \pm 14$  ans); présentant une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycémie (triglycérides  $1,7$  mmol/L) et/ou une hypercholestérolémie (cholestérol total  $5$  mmol/L) sont inclus dans l'étude.

Tous les patients ont reçus des conseils nutritionnels adaptés aux recommandations du patient IRC avant dialyse : Apport énergétique total (AET) de  $0,12$  MJ.kg<sup>-1</sup>.PC. j<sup>-1</sup>, protéines  $0,8$  g.kg<sup>-1</sup>.PC. j<sup>-1</sup>, lipides 35% de l'AET dont 28% d'acide gras polyinsaturés (AGPI), 37% d'acide gras mono insaturés (AGMI) et 35% d'acide gras saturés (AGS). Les patients sont randomisés en deux groupes : 20 patients ont reçu une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga 3 ( $2,1$  g/j d'huile de poissons sous forme de capsules) durant 90 jours et 20 patients ont servi de témoins. Une enquête alimentaire a été menée au cours de l'intervention nutritionnelle pour s'assurer du respect des recommandations, des prélèvements sanguins ont été effectués au début de l'étude T0, à T1 (30 jours), T2 (60 jours) et T3 (90 jours) après le début de l'intervention nutritionnelle.

L'estimation de la consommation alimentaire montre que l'AET exprimé en MJ/j est proche des recommandations nutritionnelles, une augmentation significative est notée chez le groupe de patients traités comparés au groupe non traités à T2 et T3 (P 0,05); et comparé à T0 (P 0,05). L'apport protéique est significativement augmenté après trois mois de suivi (T3) chez les patients traités comparé aux non traités et à T0 (+ 20%; p<0,05).

Une diminution significative et progressive de la triglycémie est notée chez les patients traités à T1 (-43%), T2 (-48%), et T3 (-67%) respectivement, comparé aux non traités. La supplémentation en oméga 3 n'a eu aucun effet sur le cholestérol total, le C-HDL, le C-LDL, l'apo AI et l'apo B. Les concentrations sériques en substances réactives à l'acide thiobarbiturique diminuent de -20% à T1, et -79% à T3, chez les patients traités comparés à T0. Aucune différence significative dans les valeurs sériques en carbonyles n'est notée, alors que l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) ainsi que celle de la glutathion peroxydase (GPx) sont augmentées à T1(P 0,05), T2 (P 0,001), et T3(P 0,001) chez les patients traités comparé aux non traités et à T0. Une augmentation de l'activité de la catalase est notée à T2 (P 0,001) et T3 (P 0,001) chez les patients traités comparé aux non traités.

**Conclusion:** La supplémentation en Omega 3 diminue l'hypertriglycémie et corrige le stress oxydatif chez l'IRC, et pourrait constituer un traitement préventif des complications cardiovasculaires chez cette population.

**Mots clés :** Acide gras polyinsaturés oméga 3 – Dyslipidémie – Peroxydation lipido-protéique – Défense antioxydante – Intervention nutritionnelle – Insuffisance rénale chronique.