Les Moyens thérapeutiques et de prévention contre le stress oxydant chez les patients en IRC

Pr Azouaou Leila

Le stress oxydatif est un système largement décrit chez les patients en insuffisance rénale chronique(IRC), il influence le développement des complications des maladies cardio-vasculaires.Il est encore plus important chez les patients hémodialysés suite au contact de l'organisme au circuit extra corporel .Par conséquent, la lutte contre le stress oxydant représente une des priorités des chercheurs au cours de ces dernières années.

Plusieurs nouveaux composés ont été proposés comme outils thérapeutiques pour les patients atteints d'IRC afin de lutter contre le stress oxydant.

La Vitamine E :

Les principales sources de vitamine E sont les huiles de graines (huile de germe de blé : 150 mg / mL, huile d'amande : 95 mg / mL, huile d'olive 15 mg / ml).

Bien que la thérapie de la vitamine E ait été largement étudiée chez les patients atteints d'IRC, il n'y a pas eu de consensus sur le bénéfice obtenu de son administration, hormis les deux

essais cliniques SPACE et CHAOS qui ont obtenu une baisse significative des complications cardio-vasculaires, par ailleurs les autres essais cliniques étaient tous loins d'étre concluants vis-à-vis de l'utilisation de la vitamine E.

Des études plus récentes ont démontré que l'utilisation à long terme de filtres d'hémodialyse revêtus de vitamine E a amélioré les taux du stress oxydant, des marqueurs inflammatoires ainsi que les niveaux d'hémoglobines et réduit ainsi l'utilisation des agents stimulants de l'érythropoïèse (ESA) sans affecter par ailleurs la qualité de dialyse. [1,2,3,4]

Basée sur des études de recherche, la supplémentation en vitamine E pourrait être un adjuvant précieux thérapeutique pour contraster le stress oxydatif et diminuer la peroxydation lipidique chez les patients atteints de MRC.

La L-Carnitine (acide 4-N-triméthylammonium-3-hydroxybutyrique) :

Est un dérivé d'acides aminés obtenu principalement par l'alimentation, en particulier à partir d'aliments d'origine animale.

La carnitine est donc fondamentale pour l'activité physiologique mitochondriale et cellulaire. Cela a été démontré chez les patients hémodialysés qu'il y a une carence de L.Carnitine, ce qui engendre une accumulation d'acide gras libre dans les cellules, une augmentation du dysfonctionnement mitochondriale et de la production de ROS. En outre, la carnitine agit à la fois comme un antioxydant direct et indirect en piégeant les ROS, chélatant le fer, [5] augmentant l'expression et l'activité des enzymes antioxydantes, [6] en inhibant la peroxydation des lipides et l'activité xanthine oxydase. [7,8]

En raison de son rôle antioxydant, l'administration orale de L-carnitine aux patients hémodialysés est suggérée pour augmenter les taux de glutathion (GSH) ainsi que l'activité du glutathion peroxydase.

La vitamine C :

La vitamine C (acide ascorbique) est un antioxydant essentiel hydrosoluble obtenu à partir d'agrumes et de certains légumes verts comme le Brocoli et les épinards. [9] Sa dose quotidienne recommandée est d'environ 90 mg chez les hommes adultes et 75 mg chez les femmes adultes. [10]

La vitamine C prévient les dommages oxydatifs en piégeant les espèces ROS et les réactives de l'azote. [11] Il a été démontré qu'une réduction de la concentration totale en vitamine C et de la forme (ascorbate) est probablement causée par l'apport limité d'aliments riches en potassium chez les patients atteints d'IRC dans le traitement conservateur.Les faibles taux plasmatiques de vitamine C chez les patients atteints d'IRC ont été associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs. [12, 13]

L'ascorbate par voie orale (1-1,5 g / semaine) ou par voie parentérale (300 mg / séance de dialyse) est suggérée pour équilibrer la déficience infraclinique. [14]

Malgré des résultats encourageants obtenus par certaines études, l'utilisation de la vitamine C reste encore un sujet d'actualité très débattue en néphrologie qui doit faire l'objet de projet de recherche à l'avenir.

Le Coenzyme Q10

La coenzyme Q10 (CoQ10) est une molécule synthétisée dans le corps humain et présente dans certains aliments tels que (le muscle et le foie animal, le poisson bleu, les haricots, l'huile de soja et huile d'olive) avec une dose journalière estimée de 3 à 6 mg. [15] La CoQ10 empêche la peroxydation lipidique, [16,17] régénère la vitamine E à partir du radical ß-tocophéroxy et empêche l'oxydation des acides nucléiques, en particulier de l'ADN mitochondrial. [16]

En conséquence, la CoQ10 a été étudiée en clinique afin de prévenir l'athérosclérose, le vieillissement, et la progression des maladies chroniques telle que la MRC. [17, 18]

Jusqu'à ce jour, il n'existe actuellement aucune preuve justifiant l'emploi de la CoQ10 chez les patients en IRC ou en hémodialyse.

L'Acide lipoïque

L'acide L-lipoïque (ALA) est un composé présent dans les muscles, le cœur, le rein et le foie des animaux et a un moindre degré dans les fruits et les légumes. [19] L'ALA exerce une activité antioxydante directe en chélatant le Cu2 + et le Zn2 +, inhibe la calcification vasculaire et l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires tout en préservant les fonctions mitochondriales. [20] Des études ont été faites chez des patients en en IRC ont démontré l'effet anti -inflammatoire de cette molécule cependant d'autres études devraient

être envisagées dans le futur concernant l'utilisation de l'ALA chez les patients porteurs de maladie rénale chronique MRC.

Le Sélénium

Le sélénium est un élément non-métallique essentiel pour la physiologie humaine, car il agit comme un cofacteur pour plusieurs enzymes ayant un rôle antioxydant tels que le glutathion peroxydase et le thiorédoxine réductase. [21] On le retrouve dans la viande, les fruits de mer, les céréales, les poissons (thon et maquereau) et certains légumes (ail, oignons et le brocoli), mais la meilleure source de sélénium est la noix du Brésil. [22]

À l'heure actuelle il n'y a aucune indication quant à l'utilisation du sélénium dans l'IRC, ce qui suggère que des études sont nécessaires pour définir l'emploi de sélénium dans un contexte clinique.

Le Thé vert

Le thé vert est constitué de plusieurs composés polyphénoliques, mais le Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) est le plus abondant et efficace en tant qu'antioxydant. [23] En fait, il est impliqué dans l'inhibition de la peroxydation lipidique et la chélation d'ions métalliques tels que le cuivre (II) et le fer (III). [24, 25].Récemment, ces propriétés protectrices ont suscité un intérêt particulier dans les maladies rénales.Il faut noter cependant qu'aucun essai clinique n'a été publié en néphrologie concernant le thé vert.

Le Resvératrol

Le resvératrol (3, 5,40-trihydroxystilbène) est un composé polyphénolique naturel présent dans plus de 70 espèces de plantes, avec la plus grande quantité trouvée dans les raisins, les baies, le vin rouge et l'huile d'arachides. [26] Le resvératrol peut directement piéger les ROS et moduler l'expression et l'activité des enzymes des antioxydants : des enzymes telles que la SOD, la glutathion peroxydase et la catalase.En raison de ses effets cytoprotecteurs, le resvératrol a été largement testé dans le modèle animal des maladies rénales.

Aucune étude n'a été développée pour évaluer l'efficacité du resvératrol chez les patients atteints d'IRC, probablement en raison de sa faible biodisponibilité. [27]

La Curcumine

La curcumine est une plante herbacée qui fait partie de la famille du gingembre (Zingiberaceae) qui est répandue en Inde, en Chine et en Asie du Sud-Est.En médecine ayurvédique et chinoise, la curcumine est utilisée comme anti-inflammatoire, antioxydante, antibactérienne et antimicrobienne. [28,29] Cependant, les preuves cliniques ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation de ce composé chez nos patients en néphrologie.

L'Acides gras polyinsaturés oméga-3 :

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI oméga-3) sont obtenus principalement à partir de sources alimentaires. Les AGPI oméga-3 exercent une activité anti-inflammatoire et antioxydante. [30]

L'administration d'AGPI oméga-3 chez les patients atteints d'IRC peut réduire l'inflammation associée à la progression de l'IRC. [31] Des études récentes suggèrent que la supplémentation en AGPI oméga-3 améliore les symptômes urémiques (particulièrement le prurit) et l'hypertension. [32] .Des études supplémentaires sont justifiées pour évaluer l'efficacité réelle de ce traitement pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale et établir les recommandations formelles pour les patients CKD (en particulier en dialyse).

En partant de cette approche, on pense qu'il existe plusieurs moyens pour lutter contre le stress oxydant. Nous avons cité certains éléments qui ont un effet bénéfique sur la balance du stress oxydant, mais aucun d'entre eux n'a prouvé son efficacité par un essai clinique, hormis la vitamine E .

Nous espérons dans un avenir proche qu'il y ait plus d'essais cliniques pour élaborer des recommandations concernant le stress oxydant.

Par ailleurs nous suggérons certaines conduites à tenir pour nos patients :

- Avoir une bonne hygiène de vie.
- Pratiquer de l'activité physique après accord du médecin traitant.
- Consommer les éléments riches en vitamine E et vitamine C.

Pour les patients hémodialysés :

- Recommander une bonne qualité de dialyse.
- Utiliser des membranes de dialyse biocompatibles dotées de vitamine E de préférence

- Eviter la présence des endotoxines dans le centre de dialyse en utilisant de préférence une station ultra pure.
- Respecter le calendrier de contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et endotoxinique ainsi que le planning et le protocol de désinction préventif et curatif selon la réglementation en vigueur
- Donner de la vitamine E et de la vitamine C aux patients après l'injection du fer.
- Traiter les pathologies inflammatoires surajoutées.

Bibliographie

[1]- Yang C.C, Hsu S.P,Wu M.S,Hsu,S.M Chien C.T. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. Kidney Int. 2006; 69: 706–714.

[2]- Takouli L, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, Sideris V,Filiopoulos V, Anogiati A, Vlassopoulos D. Vitamin E-coated cellulose acetate dialysis membrane: Long-term effect on inflammation and oxidative stress. Ren. Fail. 2010, 32, 287–293.

[3]- Kirmizis D, Papagianni A, Belechri A.M, Memmos D. Effects of vitamin E-coated membrane dialyser on markers of oxidative stress and inflammation in patients on chronic haemodialysis. Nephrol. Dial. Transplant. 2011; 26; 2296–2301.

[4]- Panichi V,Rosati A, Paoletti P , Ferrandello P, Migliori M, Beati S, Bernabini G Casani, A.A vitamin E-coated polysulfone membrane reduces serum levels of inflammatory markers and resistance to erythropoietin-stimulating agents in hemodialysis patients: Results of a randomized cross-over multicenter trial. Blood Purif. 2011. 32. 7–14.

[5]- Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. Life Sci. 2006; 78; 803–811.

[6]- Calò L.A, Pagnin E, Davis P.A, Semplicini A, Nicolai R, Calvani M, Pessina A.C. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: Relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. Int. J. Cardiol. 2006; 107: 54–60.

[7]- Arockia R, P.J, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. Exp. Gerontol. 2001; 36; 1713–1726.

[8]- Rani P.J, Panneerselvam C. Effect of L-carnitine on brain lipid peroxidation and antioxidant enzymes in old rats. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2002;57; 134–137.

[9]- **Clase C.M, Ki V, Holden R.M.** Water-soluble vitamins in people with low glomerular filtration rate or on dialysis: A review. Semin. Dial. 2013; 26; 546–567.

[10]- **Monsen E.R**. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: Vitamin, C.; vitamin, E.; selenium, and carotenoids. J. Am. Diet Assoc. 2000; 100: 637–640.

[11]- **Descamps-Latscha B, Drüeke T,Witko-Sarsat V**. Dialysis-induced oxidative stress: Biological aspects, clinical consequences, and therapy. Semin. Dial. 2001;14;193–199.

[12]- **Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, Schillinger M,Hörl W.H.** Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2005;16;1811–1818.

[13]- **Takahashi N, Morimoto S, Okigaki M,Seo M,Someya K,Morita T, Matsubara H.** Decreased plasma level of vitamin C in chronic kidney disease: Comparison between diabetic and non-diabetic patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2011:26; 1252–1257.

[14]- **Deicher R,Horl W.H.** Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. Kidney Blood Press. Res. 2003, 26, 100–106.

[15]- **Pravst I, Zmitek, K, Zmitek J.** Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2010: 50; 269–280.

[16]- **Bentinger M, Tekle M, Dallner G.** Coenzyme Q—Biosynthesis and functions. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010;396: 74–79.

[17]- **Gazdíková K, Gvozdjáková A, Kucharská J, Spustová V, Braunová Z, Dzúrik R.** Oxidative stress and plasma concentrations of coenzyme Q10, _-tocopherol, and beta-carotene in patients with a mild to moderate decrease of kidney function. Nephron 2001, 88; 285-286.

[18]- **Lippa S, Colacicco L, Callà C, Sagliaschi G,Angelitti A.G.** Coenzyme Q10 levels, plasma lipids and peroxidation extent in renal failure and in hemodialytic patients. Mol. Aspects Med. 1994;15: S213–S219.

[19]- **Shay K.P, Moreau R.F, Smith E.J, Smith A.R, Hagen T.M.** _-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim. Biophys. Acta 2009;17-90: 1149–1160.

[20]- **Kim H, Kim H.J, Lee K, Kim J.M,Kim H.S,Kim, J.R,Ha C.M.; Choi, Y.K.** Lipoic acid attenuates vascular calcification via reversal of mitochondrial function and restoration of Gas6/Axl/Akt survival pathway. J. Cell. Mol. Med. 2012: 16; 273–286.

[21]- **Tinggi U.** Selenium: Its role as antioxidant in human health. Environ. Health Prev. Med. 2008;13: 102–108.

[22]- **Rayman M.P**. Selenium and human health. Lancet 2012; 379: 1256.

[23]- **Baptista J.A.B, Tavares J.F.D, Carvalho R.C.B.** Comparison of catechins and aromas among different green teas using HPLC/SPME-GC. Food Res. Int. 1998, 31, 729–736.

[24]- **Yokozawa T, Dong E, Nakagawa Kashiwagi H, Nakagawa H, Takeuchi S,Chung H.Y.** In vitro and in vivo studies on the radical-scavenging activity of tea. J. Agric. Food Chem. 1998, 46, 2143–2150.

[25]- **Higdon J.V, Frei, B**. Tea catechins and polyphenols: Health effects, metabolism, and antioxidant functions. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2003: 43; 89–143.

[26]- **Bertelli A.A, Das D.K.** Grapes, wines, resveratrol, and heart health. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009:54:468–476.

[27]- **Smoliga J.M, Blanchard O**. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: If low bioavailability is the problem, what is the solution? Molecules 2014: 19;17154–17172.

[28]- **Singh, S.** From exotic spice to modern drug? Cell 2007;130: 765–768.

[29]- **Mun S.H, Joung D.K, Kim Y.S, Kang O.H, Kim S.B,Seo Y.S, Kim Y.C.** Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Phytomedicine 2013; 20:714–718.

[30]- **Arab K,Rossary, A, Flourié, F,Tourneur, Y, Steghens J.P.** Docosahexaenoic acid enhances the antioxidant response of human fibroblasts by upregulating gamma-glutamyl-cysteinyl ligase and glutathione reductase. Br. J. Nutr. 2006:95; 18–26.

[31]- **Hung A.M, Booker C, Ellis C.D, Siew E.D, Graves A.J, Shintani A, Abumrad N.N, Himmelfarb J, Ikizler, T.A.** Omega-3 fatty acids inhibit the up-regulation of endothelial chemokines in maintenance hemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2015; 30: 266–274.

[32]- **Mori T.A. Burke V. Puddey I, Irish A, Cowpland C.A, Beilin L, DograG, Watts G.F.** The effects of omega-3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease:A randomized controlled trial. J. Hypertens. 2009, 27, 1863–1872.