

Fish-Oil Supplementation and Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis

Charmaine E Lok, Michael Farkouh, Brenda R Hemmelgarn, Louise M Moist, Kevan R Polkinghorne, George Tomlinson, Paul Tam, Marcello Tonelli, Jacob A Udell ; PISCES Investigators

Publication : NEJM, Nov 2025

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2513032>

DOI : [10.1056/NEJMoa2513032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2513032)

Mots clés : hémodialyse – risque cardiovasculaire – huile de poisson – acides gras

Introduction

Les acides gras oméga-3 (AGPI n-3) sont des acides gras polyinsaturés essentiels, caractérisés par la présence de leur première double liaison sur le troisième atome de carbone à partir de l'extrémité méthyle. On distingue principalement trois formes nutritionnelles : l'acide α -linolénique (ALA, C18:3 n-3), présent dans les sources végétales (lin, colza, noix), et deux formes à longue chaîne — l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3) — que l'on retrouve dans les poissons gras (maquereau, sardine, saumon) ou certaines microalgues. Seules EPA et DHA formes possèdent une activité biologique significative. Elles s'intègrent dans les membranes cellulaires, notamment érythrocytaires, endothéliales et immunitaires, et modulent la production de médiateurs lipidiques spécialisés (résolvines, protectines) qui ont des propriétés anti-inflammatoires, anti-thrombotiques et stabilisatrices de membrane.

À l'inverse, l'acide arachidonique (AA, C20:4 n-6), principal AGPI de la famille oméga-6, est le précurseur de médiateurs pro-inflammatoires.

En néphrologie, où l'inflammation chronique et le stress oxydatif sont des acteurs clés de la morbi-mortalité, l'équilibre entre oméga-3 et oméga-6 revêt donc une importance particulière. Selon l'étude INCA 3⁸, les apports moyens en EPA+DHA dans la population française adulte sont de 286 mg/j, bien en deçà des apports recommandés de 500 mg/j (dont 250 mg de DHA).

Méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé contre placebo, ayant inclus 1228 patients adultes en hémodialyse chronique stable dans 26 centres du CANADA et D'Australie.

Les participants ont été randomisés pour recevoir soit 4 g/j d'huile de poisson concentrée (environ 2,4 g d'EPA+DHA), soit un placebo à base d'huile de maïs. Le critère principal était la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE), avec une durée médiane de suivi de 3,5 ans.

L'étude a montré une réduction significative de 43 % du risque de MACE (HR = 0,57 ; IC95 % : 0,47–0,70 ; p < 0,001), avec des résultats homogènes dans tous les sous-groupes étudiés sans toutefois parvenir à une réduction significative sur la mortalité totale dont le HR s'élève à 0.89 [0.73-1.01].

Analyse et contextualisation

L'étude PISCES (NEJM, 2025)⁶ se distingue de toutes les études précédentes par sa rigueur et son ampleur.

En effet Les recommandations actuelles du KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)¹ ne préconisent pas la supplémentation systématique en oméga-3 chez les patients en hémodialyse chronique. Cette prudence repose sur un niveau de preuve jugé insuffisant pour démontrer un bénéfice sur les issues cliniques majeures, telles que la mortalité ou les événements cardiovasculaires. Jusqu'à récemment, la majorité des études disponibles étaient de petite taille, de courte durée, ou présentaient une hétérogénéité méthodologique limitant la généralisation des résultats.

Parmi les études antérieures, Noori et al. (2011, *Am J Kidney Dis*)² ont mené une cohorte prospective (n = 145 patients HD, suivi de 6 ans) et montré qu'un ratio élevé oméga-6/oméga-3 (>9,3) était associé à une CRP plus élevée (+0,55 mg/L/an ; p = 0,03) et à une tendance à une surmortalité (HR jusqu'à 2,5).

Liu et al. (2021, *Kidney360*)³ ont réalisé une méta-analyse regroupant 27 ECR chez 2675 patients dialysés, évaluant des doses d'oméga-3 allant de 0,5 à 4 g/j (EPA+DHA) sur des durées de 12 à 24 semaines. Les effets significatifs observés incluaient une baisse des triglycérides (-0,5 mmol/L), mais aucun effet sur la mortalité ou les MACE. Aucune étude n'intégrait l'Omega-3 Index, ni d'évaluation des apports alimentaires.

Hu et al. (2018, *Ther Apher Dial*)⁴ ont mené une méta-analyse de 12 ECR (n = 487 patients IRC) pour étudier l'effet des oméga-3 sur l'inflammation. Aucune différence significative n'a été trouvée sur la CRP (SMD = -0,20 ; p = 0,11), l'IL-6 (SMD = 0,00 ; p = 0,99) ou le TNF- α (SMD = 0,14 ; p = 0,38). Les doses variaient entre 0,8 et 2 g/j sur des durées de 2 à 6 mois. Aucun dosage biologique du statut oméga-3 ni contrôle des apports diététiques n'était rapporté.

Enfin, Głabaska et al. (2024, *J Clin Med*)⁵ ont réalisé une étude transversale chez 77 patients IRC (pré-dialyse et HD), en Serbie. Les apports en EPA+DHA étaient très faibles (<100 mg/j) selon un questionnaire alimentaire. Les patients consommant plus de poisson présentaient une pression artérielle plus basse, une moindre carence en vitamine D et une IMT carotidienne plus fine, mais aucun marqueur biologique n'a été mesuré.

Points Positifs :

- L'étude PISCES est donc la première étude démontrant un intérêt à la supplémentation en oméga 3.
- Le critère de jugement était solide (mortalité).
- La différence était majeure et statistiquement significative pour la mortalité cardiovasculaire.

Un point fort majeur de PISCES réside dans l'évaluation biologique du statut en oméga-3, réalisée par chromatographie en phase gazeuse (GC) sur les membranes érythrocytaires, permettant de calculer l'Omega-3 Index (% d'EPA+DHA dans les globules rouges). Ce biomarqueur, plus stable que les dosages plasmatiques, reflète l'exposition prolongée aux oméga-3. **À 3 mois, l'index est passé de 6,6 % à 8,6 % dans le groupe actif, contre 6,1 % dans le groupe placebo (différence : +2,44 %, p < 0,001).**

Toutefois, une limite doit être notée : l'étude ne comporte pas d'évaluation initiale des apports alimentaires spontanés en EPA et DHA, ni par questionnaire de fréquence, ni par rappels alimentaires. Cette absence rend difficile l'estimation de l'effet pur de la supplémentation sans interférence avec les apports nutritionnels préexistants. Malgré cette limite, PISCES représente à ce jour la démonstration

la plus solide en faveur d'un bénéfice cardiovasculaire des oméga-3 chez les patients hémodialysés, ce qui justifie une réévaluation des recommandations actuelles

Extrapolation dans la vie réelle :

Les petits poissons gras (sardines, maquereaux, harengs) sont une alternative efficace et abordable en pratique clinique pour augmenter les apports en oméga-3. Ces aliments, disponibles en conserve, ne nécessitent pas de cuisson, sont économiques, peu contaminés (position basse dans la chaîne alimentaire) et compatibles avec les recommandations protéiques des patients dialysés visant un apport suffisant en protéines.

Aliment	EPA (g/100g)	DHA (g/100g)	ALA (g/100g)
Maquereau (conserve)	1.25	2.11	0.25
Sardine (conserve)	0.67	1	0.18
Hareng fumé	0.49	0.56	0.007
Saumon, grillé/poêlé	0.68	1.34	0.18
Thon (frais)	0.5	1.57	0.005
Anchois (conserve)	0.29	0.58	0.006
Cabillaud (cuit)	0.001	0.08	0.18
Poulet (escalope, cuit)	0.001	0.001	0.003
Noix	0.001	0.001	7.5
Huile de colza	0.00	0.00	7.83

Sources : Données Ciqua 2025

D'après les données de composition de la table CIQUAL 2025, l'atteinte de 2,4 g d'EPA+DHA par jour nécessiterait la consommation de : 70 à 250 g de poissons gras (selon les espèces) **chaque jour** :

- environ 70 g de maquereau,
- 115 g de saumon ou de thon, ou jusqu'à
- 275 g d'anchois.

Ces quantités dépassent largement les habitudes alimentaires moyennes observées en France (INCA 3) et posent des questions de faisabilité, de coût et de durabilité.

Le recours aux compléments est donc indispensable.

Les compléments en oméga-3 se déclinent en différentes formes galéniques : gélules (capsules molles), huiles liquides, poudres microencapsulées ou émulsions orales. Ces formulations intègrent des acides gras oméga-3 issus de poissons, de krill ou d'algues, présentés selon diverses formes chimiques : triglycérides naturels (TG), triglycérides ré-estérifiés (rTG), esters éthyliques (EE) ou phospholipides.

Les esters éthyliques (EE), fréquemment utilisés dans les formulations pharmaceutiques d'oméga-3, se distinguent par leur forte concentration en EPA et DHA, leur bonne stabilité à l'oxydation, et leur

coût de production modéré, ce qui explique leur prédominance sur le marché. Toutefois, leur biodisponibilité dépend étroitement du contexte de prise. En condition à jeun, l'absorption des EE est

nettement inférieure à celle des triglycérides naturels (TG) ou des triglycérides ré-estérifiés (rTG). En revanche, lorsqu'ils sont administrés au cours d'un repas riche en graisses, leur biodisponibilité devient équivalente à celle des formes TG ou rTG ^{12,13}.

La qualité des compléments en oméga-3 repose sur des procédés technologiques spécifiques et des certifications garantissant leur pureté, stabilité et efficacité. Les huiles sont généralement obtenues par distillation moléculaire, suivie parfois d'une re-estérification pour produire des triglycérides re-estérifiés (rTG), mieux absorbés que les esters éthyliques (EE) à jeun. Des procédés de microencapsulation ou l'ajout d'antioxydants naturels (ex. tocophérols) sont également utilisés pour limiter l'oxydation lipidique. Plusieurs labels internationaux permettent d'identifier les produits de qualité : EPAX® (pureté pharmaceutique), Qualitysilver® (protection antioxydante avancée), XO® (concentration >90 % en EPA/DHA sous forme rTG), IFOS™ (contrôle indépendant de pureté et stabilité), GOED (standards internationaux de conformité), USP et NSF (normes pharmaceutiques), ainsi que Friend of the Sea et MSC (pêche durable et traçabilité). Ces garanties technologiques et environnementales sont particulièrement pertinentes en néphrologie, pour limiter l'exposition à des produits oxydés ou contaminants, assurer une biodisponibilité optimale, et garantir la stabilité des doses thérapeutiques.

Dans l'essai PISCES, l'huile de poisson administrée était une formulation pharmaceutique concentrée, contenant 2,4 g/j d'EPA+DHA sous forme d'esters éthyliques (EE), fournie par BASF Corporation. Bien qu'aucun label commercial tel qu'EPAX® ou XO® ne soit mentionné, le produit répondait aux normes de qualité pharmaceutique (USP/NF), avec un contrôle strict de la pureté, de l'oxydation lipidique et de la stabilité.

Stanislas Trolonge (Bordeaux), Lucile Mercadal (Paris), et Fatouma Touré (Limoges) pour la Commission Dialyse