

Microbiote et maladies rénales : liaison dangereuse ?

Drs ARLÈNE GHAJARZADEH-WURZNER^a, MAXIME BERNEY^a, Pr DANIEL TETA^b, Drs LAURENCE GENTON^c et MENNO PRUIJM^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 422-5

Des études récentes démontrent l'existence d'une relation entre le rein et le microbiote intestinal, parfois appelée «axe intestin-rein». Les patients souffrant de maladie rénale chronique (MRC) ont une composition altérée du microbiote intestinal. Ces modifications conduisent à : 1) une augmentation de la fermentation de protéines intestinales en toxines urémiques comme par exemple le p-crésyl sulfate et l'indoxyl sulfate; 2) une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale et 3) une translocation de bactéries et de toxines de la lumière intestinale vers la circulation sanguine, responsables d'une inflammation systémique. Ces mécanismes pourraient contribuer à l'augmentation de la morbi-mortalité dans cette population. Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse, mais également pour évaluer si des modifications dans la composition du microbiote par des agents pré, pro ou symbiotiques pourraient avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la MRC.

Gut microbiota and kidney diseases: dangerous liaisons?

Recent studies have found a relationship between the kidney and the intestinal microbiome, called the colo-renal axis. Mounting evidence suggests that patients suffering from chronic kidney disease (CKD) have an altered composition of gut microbiota. This leads to 1) the increased fermentation of intestinal proteins to uremic toxins such as p-cresyl sulphate and indoxyl sulphate, 2) an altered, more 'leaky' intestinal barrier, and 3) translocation of bacteria and toxins from the gut lumen to the circulation, inducing systemic inflammation. This may contribute to the increased morbidity and mortality in this population. Future studies are needed to confirm this hypothesis, and to assess whether manipulating the intestinal microbiota with pre-, pro-, or symbiotics may alter the development and course of CKD.

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une détérioration persistante de la filtration glomérulaire (< 60 ml/min/1,73m² pendant au moins trois mois) et/ ou la présence d'albuminurie. Elle est souvent asymptomatique, mais associée à un risque accru de morbidité et mortalité, surtout cardiovasculaire.¹

En Suisse, le nombre de patients souffrant de MRC est estimé à environ 10% de la population.² Bien que les facteurs de

risque menant à la MRC comme le diabète, le vieillissement et l'hypertension artérielle soient bien connus, la physiopathologie et les mécanismes impliqués dans la progression de la MRC vers l'insuffisance rénale terminale restent largement méconnus. Durant la dernière décennie, le microbiote intestinal, défini comme l'ensemble des microorganismes présents dans l'intestin, a été reconnu comme facteur important contribuant au développement de différentes maladies chroniques, comme par exemple l'hypertension, l'obésité et le diabète.³ Etant donné que ces maladies sont parmi les causes et/ou conséquences principales de la MRC, il n'est pas étonnant de voir apparaître de plus en plus d'études sur le lien entre le microbiote et la MRC. Dans cet article, nous ferons le point sur cet axe «intestin-rein», sur l'éventuel rôle du microbiote dans le développement et la progression de l'insuffisance rénale, ainsi que sur le potentiel thérapeutique des pré et des probiotiques (substances modifiant le microbiote) pour les patients souffrant de MRC.

MICROBIOTE ET BARRIÈRE INTESTINALE

Le nombre de microorganismes vivant dans l'intestin humain (le microbiote, auparavant nommé flore intestinale) est énorme et estimé à 10-100 trillions.⁴ Ils peuvent classiquement être subdivisés en phyla, dont les cinq principaux sont les *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* et *Verrucomicrobia*. Deux phyla sont prédominants: les *Bacteroidetes* (phyla qui contient les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Xylanibacter*) et les *Firmicutes* (contenant en outre les *Clostridium* et *Lactobacillus*).⁵

Le microbiote intestinal est généralement stable, bien que sa composition et son activité enzymatique puissent varier selon les circonstances environnementales (essentiellement alimentaires). Un changement de régime peut induire des altérations dans l'abondance relative des différents groupes, surtout entre *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. Selon certains, ces modifications contribuent au développement de différentes pathologies comme par exemple l'hypertension artérielle et l'obésité, bien que les données soutenant cette hypothèse soient encore préliminaires.^{3,5}

Le microbiote intestinal remplit différentes fonctions digestives ainsi qu'une multitude de fonctions physiologiques, essentielles pour un bon fonctionnement du corps humain. La synthèse de la vitamine K par les bactéries intestinales – nécessaire pour la coagulation sanguine – en est un exemple classique. Un autre exemple, moins connu, est le rôle du microbiote dans la modulation de la sécrétion de l'insuline. Les bactéries du côlon se nourrissent essentiellement d'hydrates

^aService de néphrologie et d'hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de néphrologie, Centre hospitalier du Valais romand (CHVR), Hôpital de Sion, 1951 Sion, ^cService de de nutrition clinique, HUG, 1211 Genève 14
menno.pruijm@chuv.ch | daniel.teta@hopitalvs.ch
laurence.genton@hcuge.ch

TABLEAU 1		
Liste non exhaustive des fonctions du microbiote intestinal		
Effets métaboliques	Effets immunologiques	Intégrité et fonction du tractus gastro-intestinal
<ul style="list-style-type: none"> • Absorption facilitée d'hydrates de carbone complexes comme les fibres alimentaires • Biotransformation des acides biliaires conjugués • Dégradation des oxalates alimentaires • Synthèse d'acides aminés (par ex: thréonine et lysine) • Synthèse de vitamines (K, B1, B5, B6 et B12) 	<ul style="list-style-type: none"> • Maturation du système immunitaire intestinal • Différenciation cellulaire (lymphocytes T) • Modulation de la réponse aux allergènes alimentaires et environnementaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Compétition avec des bactéries (non) pathogènes pour la liaison aux cellules épithéliales intestinales • Régulation positive des gènes de la mucine (<i>MUC2</i> et <i>MUC3</i>) • Sécrétion de peptides antimicrobiens (par ex: bactériocines, qui contribuent à la fonctionnalité probiotique)

(Adapté de réf. 3,6).

de carbone et de protéines qu'elles métabolisent en méthane, hydrogène et acides gras à chaîne courte (AGCC).⁶ Parmi ces AGCC, on retrouve le plus souvent le butyrate (substance clé pour les cellules épithéliales du côlon), l'acétate ou encore le propionate qui stimulent la sécrétion d'insuline. D'autres fonctions sont résumées dans le **tableau 1**.

MICROBIOTE ET MALADIE CHRONIQUE

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions bénéfiques. Néanmoins, en cas de barrière intestinale perméable, la translocation de bactéries dans la circulation sanguine pourrait augmenter le risque d'infection et de septicémie. Environ 400 espèces de bactéries vivent ainsi en symbiose avec leur hôte et sont séparées du milieu intérieur par la barrière intestinale. Cette barrière est composée d'une seule couche de cellules épithéliales (entérocytes), de mucus et de lymphocytes. Ces cellules forment un épithélium dont l'étanchéité est assurée par des jonctions serrées, dites *tight-junctions* qui empêchent les bactéries de le traverser.⁵ Il est devenu clair que même une perte minime de l'intégrité de la barrière intestinale peut déclencher une réponse inflammatoire insidieuse, avec une hausse des cytokines circulantes telles que l'interleukine-6 et de la protéine C-réactive, qui représentent la signature de plusieurs maladies chroniques telles que le diabète, l'obésité et la MRC.⁷

Les études actuelles se concentrent davantage sur l'obésité. De nombreuses publications suggèrent des corrélations entre l'indice de masse corporelle et la présence de microorganismes spécifiques dans l'intestin.⁸ La comparaison de microbiotes intestinaux entre des individus maigres et obèses a ainsi démontré que la composition du microbiote des sujets obèses est caractérisée par une augmentation de la proportion *Firmicutes/Bacteroidetes* et une diminution du sous-groupe *Verrucomicrobia*.⁹ On entend beaucoup parler de la transplantation de selles, mais pour l'instant il n'a pas été démontré que celle-ci pourrait être une thérapie durable contre l'obésité. Une transplantation de selles provenant de personnes maigres à des personnes souffrant d'un syndrome métabolique augmente leur sensibilité à l'insuline, mais

l'influence sur la composition corporelle n'est pour l'instant pas connue.¹⁰

MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET MICROBIOTE

L'urémie influence le microbiote et la barrière intestinale

Une des caractéristiques de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est la diminution de l'élimination rénale de molécules de petite taille comme la créatinine et l'urée. De façon intéressante, des études chez l'animal ont démontré que l'urémie déstabilise l'épithélium intestinal, notamment en diminuant l'expression des protéines *claudin-1* et *zonula occludens-1*, qui sont des composantes des jonctions serrées. Il s'en suit une augmentation de la perméabilité intestinale et une translocation bactérienne, avec comme conséquence une infiltration lymphocytaire de la *lamina propria* et une inflammation systémique se traduisant par des taux élevés de protéine C-réactive et de lipopolysaccharides (LPS) circulants.¹¹ Ainsi, les LPS circulants – qui sont à interpréter comme des marqueurs de la perméabilité intestinale – contribuent à l'inflammation systémique et à une augmentation du stress oxydatif (une des caractéristiques que l'on retrouve dans la MRC).⁵ Chez l'homme, le microbiote des patients souffrant d'une MRC diffère aussi de celui des personnes en bonne santé.¹²

Indépendamment de l'urémie, d'autres facteurs peuvent affecter le microbiote en cas de MRC, comme par exemple les restrictions alimentaires (régimes pauvres en potassium, souvent pauvres en fruits et en fibres), les traitements antibiotiques, l'acidose métabolique ainsi que le traitement de l'anémie avec du fer.¹³ Chez les patients avec MRC traités par hémodialyse, les fluctuations de la volémie y contribuent également. En effet, l'hypervolémie induit une congestion de la paroi intestinale. À l'inverse, une ultrafiltration agressive et/ou une hypotension intradialytique diminuent la perfusion intestinale, avec pour conséquences, un dysfonctionnement de la barrière intestinale et une augmentation de sa perméabilité.¹⁴

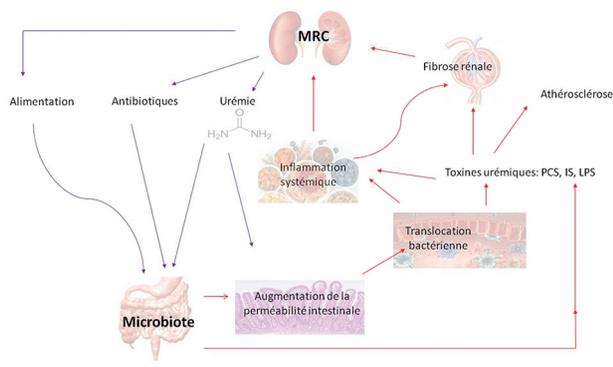
Le microbiote influence la fonction rénale

Non seulement l'urémie perturbe la barrière intestinale, mais inversement, le microbiote (surtout de composition modifiée) peut endommager les reins par différents mécanismes. Le microbiote métabolise environ 10 grammes de protéines par jour en ammonium, amines, phénols (dont le p-crésol et le p-crésyl phosphate), et indols (dont l'indoxyl sulfate). Une fraction de ces métabolites est absorbée par le côlon et ensuite éliminée par les reins. Toutefois, en cas de MRC avancée, leur élimination diminue, avec une augmentation de leur taux circulant en conséquence; on parle ainsi de toxines urémiques. Parmi celles-ci, les plus connues sont le p-crésyl sulfate (PCS) et l'indoxyl sulfate (IS), toutes deux capables de stimuler la fibrose rénale et le déclin de la fonction rénale.¹⁵ En plus, l'IS accélère le processus de calcification vasculaire, de l'athérosclérose et diminue la production d'érythropoïétine.¹⁶

La situation est encore plus complexe chez les patients hémodialysés. Indépendamment des mécanismes pro-inflammatoires liés aux perturbations du microbiote, une séance

FIG 1 Interaction entre les maladies rénales chroniques (MRC) et le microbiote

PCS: p-crésyl sulfate; IS: indoxyl sulfate; LPS: lipopolysaccharides.



d'hémodialyse est associée à une augmentation passagère des taux de cytokines et à une accélération du catabolisme protéique. La perte nette d'acides aminés circulant par le filtre de dialyse induit à chaque séance un catabolisme persistant pendant plusieurs heures, mais qui peut être limité par une substitution protéique intradialytique.¹⁷ L'hémodialyse constitue ainsi un facteur de risque majeur pour le développement de la dénutrition protéino-énergétique qui est prévalente chez le patient dialysé.

En résumé, le microbiote a un potentiel pro-inflammatoire important et peut contribuer à l'inflammation systémique qui caractérise les patients souffrant de MRC. Une vue d'ensemble des mécanismes principaux impliqués dans ce cercle vicieux entre MRC, l'urémie, la perturbation de la barrière intestinale et l'inflammation systémique est donnée dans la **figure 1**.

LA MANIPULATION DU MICROBIOTE: UNE THÉRAPIE PROMETTEUSE?

Au vu de ce qui précède, on peut formuler l'hypothèse qu'une restauration du microbiote permettrait de briser ou limiter ce cercle vicieux et d'avoir des effets bénéfiques sur le développement et la progression de la MRC. En effet, différentes

substances ont été développées ou sont en voie de développement pour manipuler la composition du microbiote. Celles-ci sont divisées en trois classes thérapeutiques: les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques.

Les probiotiques

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), les probiotiques sont des «microorganismes vivants (bactéries ou levures) qui exercent des effets positifs sur la santé». Le Bioflorin, constitué d'une culture pure d'entérocoques vivants du type L.A.B. (*Lactic Acid Bacteria*) en est un exemple classique. Les probiotiques peuvent diminuer la translocation de LPS, diminuer l'inflammation systémique, rétablir l'équilibre de la flore intestinale et reconstituer le microbiote après une infection gastro-intestinale.⁵

Les prébiotiques

Un prébiotique est un ingrédient alimentaire non digestible possédant un effet bénéfique sur la composition ou l'activité du microbiote intestinal. Les prébiotiques les plus importants, présents naturellement dans nos aliments, sont les fructo-oligosaccharides (FOS) et l'inuline (par exemple: dans certains fruits, céréales et légumes). Les prébiotiques favorisent, entre autres, la croissance de bifidobactéries capables de stabiliser la muqueuse de la barrière intestinale et de réduire l'abondance de bactéries pathogènes.^{18,19}

Les symbiotiques

Les symbiotiques sont définis comme des thérapies combinées de prébiotiques et de probiotiques. Le **tableau 2** résume les études récentes effectuées dans ce domaine. Pour illustrer l'intérêt scientifique croissant généré par le potentiel thérapeutique de ces substances, le site web www.clinicaltrials.gov répertorie actuellement sept études examinant le rôle des prébiotiques et douze sur le rôle des probiotiques dans la MRC. La plupart des études sont maintenant terminées et ont démontré un effet positif sur des critères de jugement secondaires, comme une baisse de l'urée, du taux de cholestérol ou des facteurs proinflammatoires comme les cytokines et les LPS. A notre connaissance, aucune étude n'a pour l'instant

TABLEAU 2 Etudes sur les probiotiques, prébiotiques et symbiotiques

Etudes effectuées chez des patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) de différents stades.

Nom de l'étude	Nombre de participants (n)	Substance	Catégorie	Résultats
Ranganathan ²¹	IRC stades 3 et 4; n = 13; durée 6 mois	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> et <i>S. thermophilus</i>	Probiotiques	Diminution de l'urée et de l'acide urique
Ranganathan ²²	IRC stades 3 et 4; n = 46; durée 6 mois	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> et <i>S. thermophilus</i>	Probiotiques	Diminution de l'urée
Bliss ²³	N = 16; durée 8 semaines	25 g de gomme arabique dans 150 ml de jus versus placebo (= 0,5 g de pectine dans 150 ml de jus)	Prébiotiques	Diminution de l'urée et augmentation des bactéries saccharolytiques dans les selles
Salmean ²⁴	IRC stades 3 et 4; n = 13; durée 6 semaines	Nourriture régulière (1,6 g/jour de fibres) pendant 2 semaines; nourriture enrichie (23 g/jour de fibres) pendant 4 semaines	Prébiotiques	Diminution de l'urée, augmentation de la filtration glomérulaire
Nakabayashi ²⁵	Patients hémodialysés; n = 9; durée 4 semaines	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et galacto-oligosaccharides	Symbiotiques	Diminution des taux sériques de p-crésol

démontré un effet bénéfique sur des critères de jugement majeurs tels que l'amélioration de la fonction rénale et/ou des événements cardiovasculaires chez l'humain, ou de l'état nutritionnel.

Chez les patients hémodialysés, les pro ou les prébiotiques pourraient également avoir un impact positif. Comme expliqué ci-dessus, les patients dialysés présentent un degré d'inflammation systémique important et un bon nombre d'entre eux (environ 25%) souffrent de dénutrition protéino-énergétique avec diminution de leur masse musculaire.²⁰ Une étude prospective actuellement en cours dans les hôpitaux de Genève, Lausanne et Sion a pour but de déterminer si une supplémentation orale en acides aminés branchés, connue pour augmenter la masse musculaire, modifie le microbiote chez les patients hémodialysés et pourrait ainsi agir comme prébiotique.

CONCLUSION

Le microbiote semble jouer un rôle important dans la progression de la MRC, et pourrait contribuer, en cas de déséquilibre, à l'inflammation systémique et la dénutrition chez ces patients, surtout chez les patients dialysés. Malgré de nombreuses études, notre compréhension des liens entre le microbiote et les reins reste encore rudimentaire. Il a été démontré que le microbiote des patients souffrant de MRC

diffère de celui de personnes en bonne santé, toutefois les différences sont mineures. La recherche dans ce domaine est compliquée par le fait que la composition du microbiote varie dans le temps, selon l'alimentation et/ou l'exposition aux antibiotiques. Les pré et probiotiques sont capables de modifier le microbiote et font actuellement l'objet d'une recherche intensive. Le futur nous dira si les pré et probiotiques, ou une combinaison des deux, sont capables d'empêcher ou ralentir le déclin de la fonction rénale et d'améliorer l'état nutritionnel de ces patients.

Remerciements: Laurence Genton et Menno Pruijm sont soutenus par le Fonds National Suisse pour la recherche scientifique, respectivement FN 320030-163144 et FN320030-169191.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le microbiote joue probablement un rôle dans le développement et la progression de l'insuffisance rénale chronique, mais la recherche se trouve actuellement dans un stade préliminaire. Beaucoup de questions restent encore ouvertes
- Le potentiel des pré et des probiotiques à améliorer le devenir des patients souffrant de maladies rénales chroniques, bien que prometteur, reste à démontrer

1 Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004;66:1310-4.

2 Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, et al. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: a cross-sectional analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2329-39.

3 ** Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.

4 Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011;130:202-12.

5 Pan W, Kang Y. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies. *Int Urol Nephrol* 2017; epub ahead of print.

6 Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl* 2009;S12-9.

7 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57-63.

8 * Haro C, Rangel-Zuniga OA, Alcalá-Díaz JF, et al. Intestinal Microbiota Is influenced by gender and body mass

index. *PLoS One* 2016;11:e0154090.

9 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.

10 * Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6 e7.

11 de Almeida Duarte JB, de Aguiar-Nascimento JE, Nascimento M, Nochi RJ. Bacterial translocation in experimental uremia. *Urol Res* 2004;32:266-70.

12 * Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83:308-15.

13 Kortman GAM, Reijnders D, Swinkels DW. Oral iron supplementation: potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2017;21 (Suppl.1):S28-36.

14 Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:587-92.

15 Mutsaers HA, Strisbos EG, Glorieux G,

Vanholder R, Olinga P. Chronic kidney disease and fibrosis: the role of uremic retention solutes. *Front Med (Lausanne)* 2015;2:60.

16 Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1551-8.

17 Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E107-16.

18 Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004;17:259-75.

19 Griffiths EA, Duffy LC, Schanbacher FL, et al. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice. *Dig Dis Sci* 2004;49:579-89.

20 Bossola M, Giungi S, Luciani G, Tazza L. Interventions to counteract anorexia in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:16-9.

21 Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, et al. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial

in Canada. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1919-30.

22 Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010;27:634-47.

23 Bliss DZ, Stein TP, Schleifer CR, Settle RG. Supplementation with gum arabic fiber increases fecal nitrogen excretion and lowers serum urea nitrogen concentration in chronic renal failure patients consuming a low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 1996;63:392-8.

24 Salmean YA, Segal MS, Langkamp-Henken B, et al. Foods with added fiber lower serum creatinine levels in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013;23:e29-32.

25 Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1094-8.

* à lire
** à lire absolument