

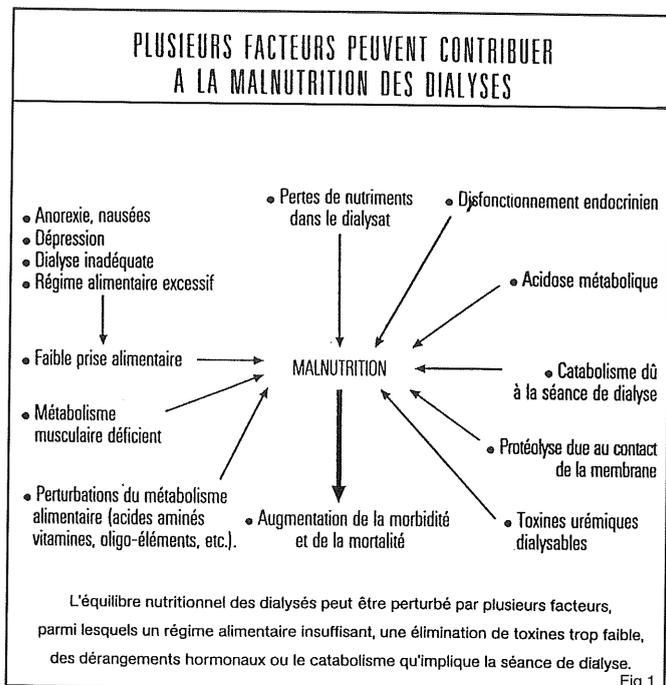
Dialyse et équilibre nutritionnel

Bertil LALEY, Ph.D. - HOSPAL - LYON.

L'insuffisance rénale chronique est associée à différentes anomalies qui influent sur l'état nutritionnel des patients. Parmi celles-ci peuvent être cités l'intoxication urémique, des troubles hormonaux et des altérations du métabolisme protidique (référence 1).

Il est admis que les insuffisants rénaux en phase terminale présentent souvent un déséquilibre azoté associé à une fonte musculaire.

Ce déséquilibre qui est chez les dialysés observé fréquemment peut provenir d'une part d'un apport alimentaire insuffisant, mais aussi d'une perte de nutriments lors de la dialyse. Il peut par ailleurs provenir d'une augmentation du catabolisme des protéines et/ou d'une diminution de leur synthèse (figure 1).



Un état nutritionnel déficient n'est pas sans conséquence : malaises, fatigue, perte de poids, faible protidémie, fonction immune altérée, avec une sensibilisation particulière aux infections entraînant, une augmentation de la morbidité, des hospitalisations et de la mortalité de ces patients (référence 2).

Diverses raisons peuvent amener les hémodialysés à diminuer leur ration alimentaire. Citons l'anorexie qui peut résulter d'un contrôle inadéquat de l'urémie, d'altération du goût, d'effets secondaires de médications, voire d'un état dépressif. Des nausées, des vomissements, une mauvaise compréhension du régime alimentaire prescrit, ou même des raisons socio-économiques peuvent également les amener à se sous-alimenter.

Il est extrêmement important de rendre la dialyse plus confortable à ces patients, afin qu'ils ne modifient pas leur

régime alimentaire et qu'ils ne deviennent pas à long terme dénutris.

Ce confort passe par la prévention des épisodes hypotensifs, des vomissements, des maux de tête, de la fatigue, et donc d'éviter toute sensation de malaise, persistant souvent plusieurs heures après la séance de dialyse.

Les dialysés ont besoin d'un régime protidique plus riche que les sujets sains. Borah et coll. ont étudié la balance azotée de dialysés et ont montré qu'elle était déficitaire les jours de dialyse, mais positive entre les séances (référence 3). Par ailleurs, d'autres équipes se sont intéressées aux effets de la dialyse sur le catabolisme protidique en comparant le taux de génération de l'urée entre les séances à ce même taux pendant les séances, et ont montré qu'il était 30 % plus élevé dans le dernier cas. Les besoins protidiques accrus des dialysés pourraient donc provenir en partie de la stimulation du catabolisme inhérente à la séance même.

Les besoins alimentaires d'un hémodialysé chronique stable, devraient donc inclure un apport protidique de plus de 1 g/kg de poids corporel/jour et un apport calorique d'au moins 35 Kcal/kg/jour (référence 4).

Plusieurs études sur le métabolisme des dialysés ont même montré que la balance azotée ne peut être maintenue positive que lorsque l'apport alimentaire dépasse 1,2 g/kg/jour.

Kopple et coll. ont de plus montré que l'amélioration de la balance azotée d'un patient dépendait non seulement d'une augmentation de l'apport protidique, mais aussi de l'apport calorique. Ce dernier doit être plus élevé afin de favoriser une utilisation efficace des protéines alimentaires.

On prend conscience actuellement de la nécessité de maintenir une nutrition adéquate chez les hémodialysés chroniques depuis qu'il a été révélé, dans de nombreuses études diététiques qu'un fort pourcentage des patients de cette population présentent des signes de sous-nutrition (référence 5, figure 2).

Selon la littérature, la prévalence de la malnutrition varie de 20 à 60 % chez les hémodialysés.

"Dans notre population, plus de 50 % des patients dialysés souffrent de malnutrition due à une déficience calorique et protidique.

Les hémodialysés avec un faible équilibre nutritionnel présentent un taux de mortalité augmenté".

Fig 2

Marckman, 1989

Ces signes incluent une réduction de la masse musculaire, estimée par méthode anthropométrique, et de faibles taux plasmatiques d'albumine, de transferrine et de plusieurs autres protéines synthétisées par le foie. Les taux d'acides aminés sont également anormaux et leur profil cellulaire est perturbé. Ces perturbations des acides aminés plasmatiques sont pour beaucoup similaires à celles d'autres patients dénutris, suggérant qu'elles sont en partie attribuable à un régime inadapté.

Dès 1983, Acchiardo et coll. soulignèrent clairement l'importance du taux de catabolisme protidique (PCR) et de la malnutrition comme facteurs principaux de morbidité et de mortalité chez l'hémodialysé. Ils montrèrent que les patients avec le plus faible taux de catabolisme protidique (PCR = 0,6 g/kg/jour) étaient ceux qui avaient le plus faible apport alimentaire en protéines, la fréquence d'hospitalisation la plus élevée et la mortalité la plus importante (figure 3).

| LA MALNUTRITION EST LE PRINCIPAL FACTEUR DE MORBIDITE DES HEMODIALYSES | | | | | |
|--|-----------|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Corrélation du taux de catabolisme protidique (PCR) moyen et du niveau d'urée avec le nombre annuel d'hospitalisations, de jours passés à l'hôpital et le taux de mortalité. | | | | | |
| Groupe | PCR moyen | Taux d'urée (g/l) | Hospitalisations nbre/pat/an | Temps passé à l'hôp. jours/pat/an | Mortalité % par an |
| 1 | 0,63 | 1,09 | 1,9 | 9,7 | 13,8 |
| 2 | 0,93 | 1,28 | 0,64 | 3,9 | 14 |
| 3 | 1,02 | 1,69 | 0,5 | 5,7 | 13 |
| 4 | 1,20 | 2,05 | 0,5 | 2,8 | 10 |
| | | | (r = 0,28) (P < 0,05) | (r = 0,17) (NS) | (P < 0,016) |
| Un état nutritionnel déficient provoquera une perte musculaire, une altération de la fonction immunitaire, et des morbidités et mortalités augmentées. | | | | | |
| Fig 3 Acchiardo, 1983 | | | | | |

L'analyse des données américaines de la National Cooperative Dialysis Study (NCDS) confirma cette corrélation en montrant que les dialysés avec un faible PCR (< 0,8 g/kg/jour) avaient une morbidité plus élevée (référence 6).

Il est maintenant bien établi que le PCR, modélisé à partir de la cinétique de l'urée est un excellent indicateur de la prise alimentaire protéique (Dietary Protein Intake = DPI) du patient, et donc de son appétit.

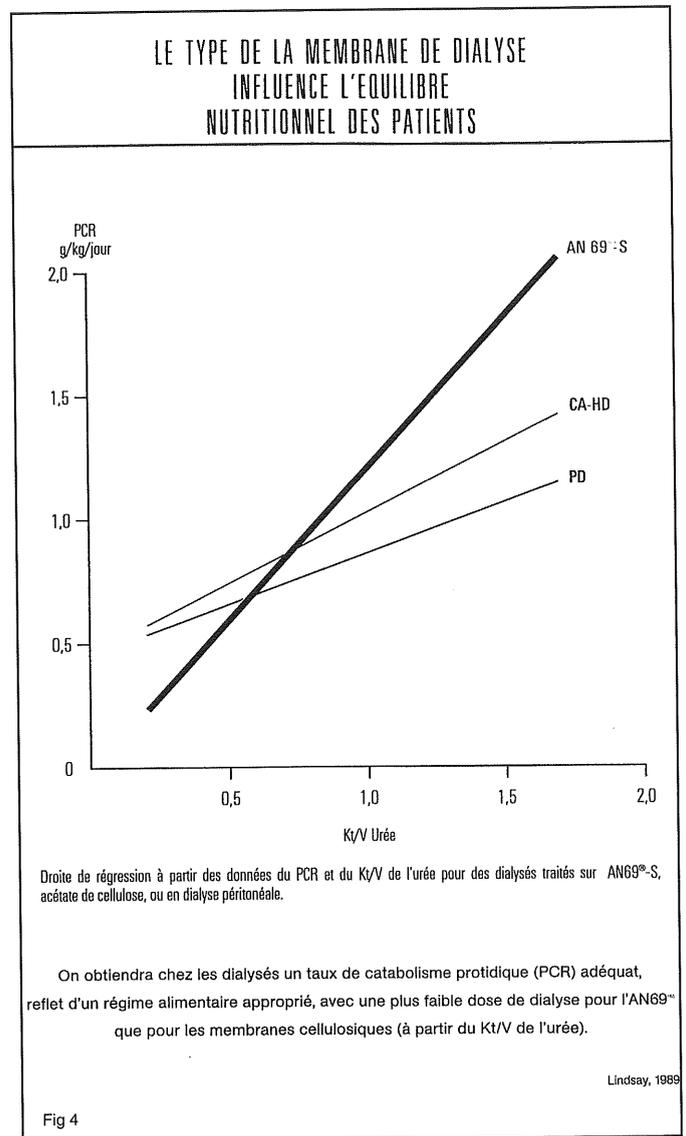
Les patients avec une balance azotée équilibrée auront donc un taux de catabolisme protidique égal à leur prise alimentaire en protéines (PCR = DPI).

Lindsay et coll. (référence 7) ont montré que les patients dialysés présentant de faibles PCR et DPI, recevant de faibles doses de dialyse suivant les standards de la NCDS, ne mangeront pas de façon adéquate tant qu'ils n'auront pas une dose de dialyse prescrite plus importante. Cela suggère que le PCR dépend directement de la quantité de traitement reçue, mesurée selon le Kt/V de l'urée. Dans tous les cas, une corrélation étroite et significative relie le PCR au Kt/V. Un groupe américain arrivant à la même conclusion a montré qu'un Kt/V élevé est la meilleure façon de faire progresser le PCR.

Ces observations soulignent donc qu'un PCR faible reflète un état de sous-nutrition et met en évidence une "sous-dialyse" selon le critère de la cinétique de l'urée, présageant une faible survie des dialysés. D'une dose de dialyse prescrite et/ou délivrée inadéquate résultera un mauvais contrôle de l'urémie, qui contribuera à la persistance d'une anorexie et/ou d'autres facteurs favorisant une sous-nutrition du patient.

La relation entre le PCR et le Kt/V semble dépendre de plusieurs façons de la nature de la membrane de dialyse.

Les données de l'étude de Lindsay suggèrent que pour obtenir un PCR d'1 g/kg/jour, un Kt/V de 1 est nécessaire quand on utilise une membrane cellulosique, alors qu'il peut n'être que de 0,8 avec la membrane AN69, biocompatible et plus perméable. De façon identique, si un même PCR de 1,4 g/kg/jour est souhaité, le Kt/V doit être d'environ 1,3 pour l'AN69, alors qu'il devra monter à 1,6 pour les membranes cellulosiques (figure 4).



En d'autres termes, pour un même PCR et sur le modèle de la cinétique de l'urée, il est possible avec l'AN69 d'administrer une dose de dialyse moindre que celle nécessaire avec une membrane cellulosique.

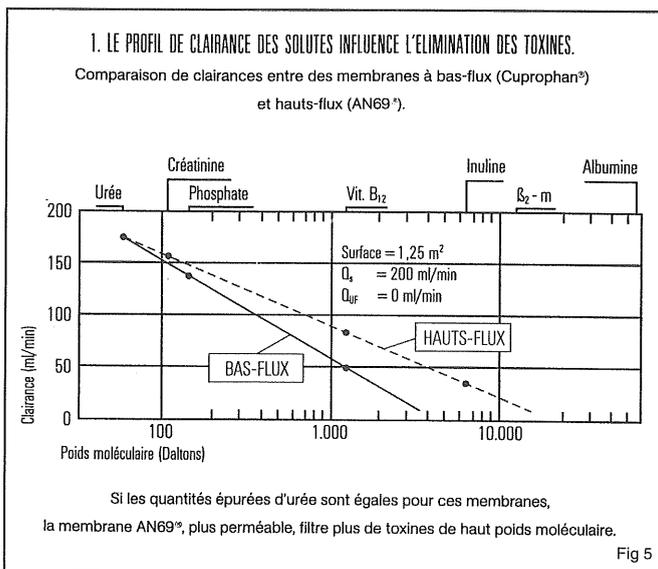
DEUX RAISONS PEUVENT EXPLIQUER CETTE INFLUENCE DE LA MEMBRANE SUR L'ETAT NUTRITIONNEL DES HEMODIALYSES

Influence du profil de clairance des solutés.

La NCDS a conclu que le TAC (Time Average Concentration = concentration moyenne sur la semaine) de l'urée était le facteur influençant le plus la morbidité du patient, suivi du PCR. Les données de la NCDS ne permettent cependant pas de préciser si c'est l'urée elle-même qui est toxique ou si ce sont d'autres métabolites azotés, dont la concentration suivrait la sienne. On retiendra néanmoins que la NCDS a utilisé exclusivement des membranes cellulósiques de basse perméabilité, et que l'on ne saurait étendre ces conclusions à l'ensemble des autres membranes. Il existe en effet un profil de clairance différent entre l'AN69, membrane à haute perméabilité, et les membranes cellulósiques, à basse perméabilité.

Si l'urée n'est qu'un simple marqueur, on ne peut alors plus se baser, avec l'utilisation de l'AN69, sur le parallèle qui a été fait entre la concentration de l'urée et celle des toxines, non précisément identifiées, qui semblent lui être liée.

En effet, pour une même quantité d'urée filtrée, une quantité plus importante de toxines sera éliminée avec l'AN69, qui est une membrane plus perméable (figure 5). Il a été montré in-vitro qu'à l'inverse d'un plasma pré-dialytique, un plasma post-dialytique favorise la synthèse des protéines, montrant qu'il existe des facteurs dans l'urémie responsable de cette inhibition.



Par exemple, il a été démontré qu'un excès de parathormone pouvait favoriser une perte de protéines. Or plusieurs études montrent que l'AN69 a une clairance de la PTH plasmatique significative en hémodialyse, contrairement à la membrane cuprophane, ou à d'autres membranes synthétiques (référence 8). Cette première explication montre le rôle des "moyennes molécules" en tant que toxines urémiques, et souligne la nécessité thérapeutique de les épurer.

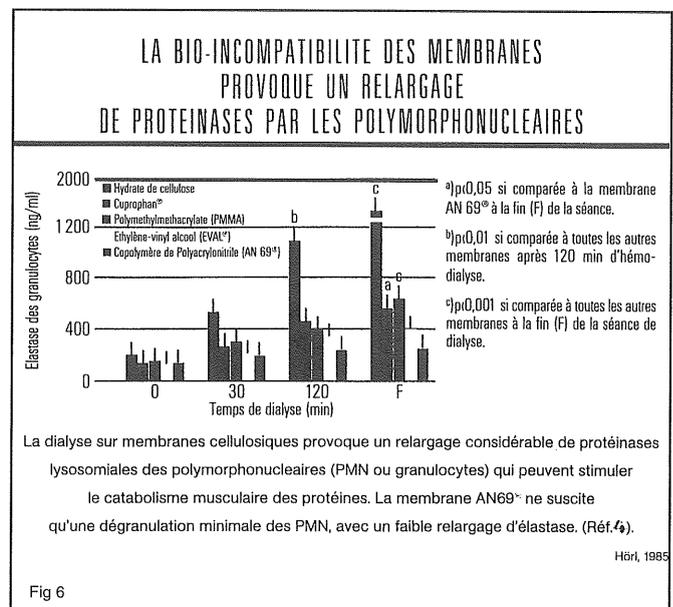
La deuxième explication tient aux différences importantes qui existent entre les types de membrane de dialyse en terme de biocompatibilité.

Influence de la biocompatibilité de la membrane

La séance de dialyse semble être, dans certaines conditions, un puissant stimulus du catabolisme protidique qui pourrait expliquer le besoin de protéines, environ double des dialysés par rapport aux sujets sains, ou aux urémiques non dialysés (référence 9).

Le contact du sang sur les membranes cellulósiques induit certains effets biologiques, comme l'activation du complément, une leucopénie transitoire, une activation des polymorphonucléaires et une activation des monocytes.

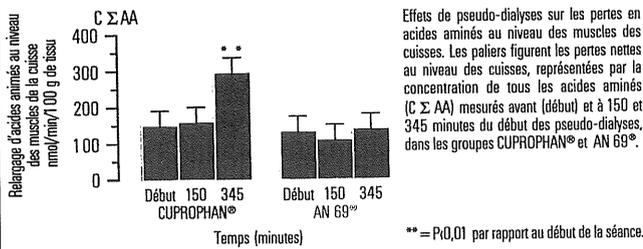
L'intensité de la dégranulation des Polymorphonucléaires et de la libération de leur contenu lysosomal, comme l'élastase, dépend du type de membrane du dialyseur. Elle est importante pendant une dialyse sur cuprophane, alors qu'elle est insignifiante sur une membrane polyacrylonitrile AN69 (figure 6) (référence 10).



En outre la membrane cuprophane, par un effet direct sur les monocytes ou indirectement par l'activation du complément avec libération de la C3a et de C5a, peut stimuler la génération de cytokines (IL-1, TNF) qui possèdent, parmi leurs effets (fièvre, fatigue, perte d'appétit) la capacité d'augmenter le catabolisme musculaire des protéines (référence 11).

Bergström et coll. ont en effet montré qu'une "pseudo-dialyse" (simple passage in vivo de sang dans un dialyseur, mais sans circulation du dialysat), sur membrane cuprophane et chez des individus non urémiques, augmentait de façon significative le catabolisme protidique des muscles de la cuisse (mis en évidence par une libération accrue d'acides aminés) alors que le même contact avec l'AN69 n'avait pas cet effet (figure 7) (référence 12).

2. LA BIO-INCOMPATIBILITE DE LA MEMBRANE EST RESPONSABLE DU CATABOLISME QU'INDUIT LA SEANCE DE DIALYSE.



Récemment, BERGSTRÖM et son équipe ont montré que des pseudo-dialyses (passage de sang dans un dialyseur sans circulation du dialysat) sur Cuprophan® augmentent de façon significative le catabolisme musculaire au niveau des jambes, tandis que ce même contact du sang sur la membrane AN69® n'avait pas cet effet. "L'effet catabolique des protéines provoqué par le contact du sang sur la membrane dépend de la façon dont se comporte le dialyseur d'un point de vue biochimique".

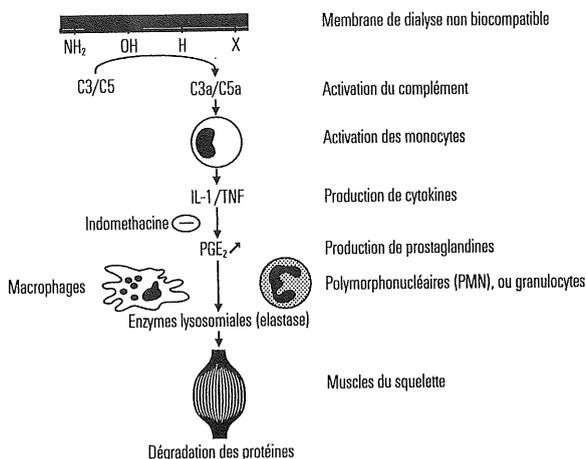
Gutierrez, 1990

Fig 7

Haefner-Cavaillon et coll. ont montré récemment la corrélation étroite qui existe entre l'augmentation du taux d'IL-1 et l'activation du complément avec des membranes en cellulose régénérée, tandis qu'ils notaient l'absence d'augmentation avec l'AN69, qui n'active pas le complément (référence 13).

Des données supplémentaires de Bergström montrèrent que l'administration d'indométacine bloquait l'effet catabolique de la membrane cuprophane, suggérant un effet médiateur des prostaglandines. Ces résultats étayaient l'hypothèse du rôle de l'IL-1 et de la TNF dont on pense qu'ils induisent un catabolisme protidique à travers la médiation de la prostaglandine E-2, qui stimule à son tour une dégradation protéique par les enzymes lysosomiaux (figure 8) (référence 14).

MECANISME DE LA DEGRADATION DES PROTEINES INDUITE PAR LES MEMBRANES NON BIOCOMPATIBLES



Des données supplémentaires de l'équipe de BERGSTRÖM font l'hypothèse du rôle des cytokines comme activateurs cataboliques par l'activation de prostaglandines E₂, qui stimulent à leur tour la dégradation lysosomiale des protéines. Cette production de cytokines pourrait activer la cascade du complément

Fig 8

Mécanisme déjà proposé pour expliquer l'augmentation du catabolisme musculaire dans les chocs traumatiques et infectieux (référence 15). Par conséquent, la réponse inflammatoire à l'interaction sang-membrane peut être un facteur critique qui favorise le catabolisme et la sous-nutrition des dialysés.

Une acidose chronique pourrait être un facteur supplémentaire de catabolisme protidique et de troubles métaboliques. Il a été démontré qu'une augmentation de 15,8 à 23,4 mmol/l du taux de bicarbonate plasmatique par apport exogène de bicarbonate améliorerait nettement la balance azotée de patients urémiques non dialysés (référence 16).

Beaucoup de dialysés sont en acidose métabolique chronique à cause d'une régulation insuffisante de leur équilibre acido-basique pendant la dialyse.

Il semble donc qu'un équilibre acido-basique maîtrisé avant et pendant la séance de dialyse pourrait réduire quelques unes des causes du catabolisme des protéines, et des irrégularités de leur métabolisme.

En l'état actuel des connaissances sur les paramètres affectant l'état nutritionnel des dialysés, il semble donc important de diminuer tout ce qui peut stimuler le catabolisme lors de la séance de dialyse.

Il est en particulier nécessaire d'améliorer la qualité de la dialyse par l'utilisation de membranes biocompatibles et à haute perméabilité, qui ne favorisent pas la dégradation des protéines musculaires et qui permettent une épuration supérieure des toxines afin d'améliorer l'état nutritionnel des patients en hémodialyse.

REFERENCES

1. KOPPLE J.D.

Abnormal amino-acid and protein metabolism in uremia.

Kidney International, vol. 14, pp 340-348, 1978.

2. MATTERN W.D. et al.

Malnutrition altered immune function and the role of infection in maintenance hemodialysis patients

Am. J. Kidney dis. 1 : 206-218, 1982.

3. WARD R.A., SHIRLOW M.J., HAYES J.M., CHARMAN G.V., FARREL P. C.

Protein catabolism during hemodialysis.

Am. J. Clin. Nutr. 32 : 2443-2449, 1979.

4. KLUTHE R., LUTTGEN F.M., CAPETIANU T., HEINZE V., KATZ N., SUDHOFF A.,

Protein requirements in maintenance hemodialysis.

Am. J. Clin. Nutr. 31 : 1812, 1978.

5. MARCKMANN P.

Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy.

J. Int Med 1989 ; 226 : 429 - 32.

- 6. ACCHIARDO S. R., MOORE L. W., LATOUR P. A.**
Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients.
 Kidney Int. vol. 24 (Suppl.16) : S 199 - 203, 1983.
- 7. SCHOENFELD P.Y., HENRY R.R., LAIRD N. M., ROXE D.M.**
Assessment of nutritional status of the N.C.D.S. populations.
 Kidney Int. vol. 23 (suppl.13) : S 80- S 88, 1983.
- 8. LINDSAY R.M., SPANNER E.**
A hypothesis : the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients.
 Am. Journ. of Kidney Dis. Vol. XIII n°5 (May) : 382 - 389, 1989.
- 9. D'AMOUR P., JOBIN J., HAMEL, L'ECUYER N.**
IPTH values during hemodialysis : role of ionized Ca, dialysis membranes and IPTH assays.
 Kidney Int. vol. 38 : 308 - 314, 1990.
- 10. BERGSTROM J.**
Protein catabolic factors in patients on renal replacement therapy.
 Blood Purification 3 : 215 - 236, 1985.
- 11. HORL W.H., STEINHAEUER H.B., SCHOLLMAYER P.**
Plasma levels of granulocyte elastase during hemodialysis : effects of different dialyser membranes.
 Kidney International, vol. 28, pp 791 - 796, 1985.
- 12. DINARELLO C. A.**
Interleukin-1. Its multiple biological effects and its association with hemodialysis.
 Blood Purif 6 : 164 - 172, 1988.
- 13. GUTIERREZ A., ALVESTRAND A., WAHREN J., BERGSTROM J.**
Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans.
 Kidney Int., vol. 38 : 487 - 494, 1990.
- 14. HAEFFNER-CAVAILLON N., CAVAILLON J.M., CIANCONI C., BACLE F., DELON S., KAZATCHKINE M.D.**
In vivo induction of Interleukin-1 during hemodialysis.
 Kidney International, vol 35 : 1212 - 1218, 1989.
- 15. BARACOS V., RODEMAN P., DINARELLO C.A., GOLDBERG A.L.**
Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by Leukocytic pyrogen (Interleukin-1).
 New Engl. J. of Med. vol. 308, n°10 : 553 - 558., 1983.
- 16 . PAPAKOVANNAKIS N. J., STEFANIDIS C.J. AND MAC GEOWN M.**
The effect of the correction of metabolic acidosis on nitrogen and potassium balance of patients with chronic renal failure.
 The AM. J. of Clin. Nutr. ; 40 : 623 -627, 1984.