

Nutrition et insuffisance rénale

Points à comprendre

Physiopathologie de l'insuffisance rénale

La dénutrition protéique et énergétique est fréquente chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) et contribue de façon significative au taux élevé de morbi-mortalité observé chez ces patients. Le rein est un organe qui participe à l'homéostasie de l'organisme, non seulement par ses fonctions excrétrices, mais aussi par ses propriétés importantes de synthèse (vitamine D, érythro-poïétine) et de dégradation.

Un des plus grands indicateurs cliniques d'insuffisance rénale avancée est la baisse de l'appétit. 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.

L'acidose métabolique, présente régulièrement en insuffisance rénale avancée, favorise la dénutrition en stimulant le catabolisme protéique.

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), l'intolérance au glucose, l'hyperlipidémie et l'anémie du patient urémique. De plus, le traitement par épuration extra-rénale au stade d'insuffisance rénale terminale entraîne la perte de nutriments (acides aminés, glucose, protéines et vitamines) au cours des séances de dialyse, et nécessite une adaptation des recommandations nutritionnelles.

Principes de la prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle des patients en insuffisance rénale chronique nécessite la prescription d'un

régime basé sur les besoins énergétiques et protéiques de chaque patient. La compliance au traitement et le maintien d'un état nutritionnel optimal doivent être surveillés régulièrement. Le succès de ce régime permet la réduction des symptômes liés à l'urémie et aux complications métaboliques et ralentit la progression de l'insuffisance rénale. Parmi les mesures diététiques préconisées, la restriction protéique à 0,6-0,7 g/kg/j doit être recommandée au stade précoce de l'IRC, sans pour autant apporter une alimentation restrictive. Le risque majeur de ce type de régime mal surveillé, ainsi que l'absence de toute prise en charge diététique, est la dénutrition qui est un facteur de mauvais pronostic chez l'insuffisant rénal arrivé au stade terminal.

Les autres mesures diététiques visent à limiter les conséquences métaboliques de l'IRC, et sont la prévention de l'hyperkaliémie, la correction de l'acidose et la lutte contre l'hyperparathyroïdie secondaire par une supplémentation calcique précoce et un régime pauvre en phosphore. L'état clinique et métabolique du patient au moment où il aborde l'insuffisance rénale terminale détermine en grande partie le pronostic et la qualité de vie ultérieurs.

Dans un certain nombre de cas, un traitement par dialyse ou une transplantation rénale seront nécessaires pour remplacer la fonction rénale défaillante. De nouveaux régimes seront prescrits, variables selon les techniques de dialyse ou au cours de la transplantation. Enfin, en cas de dénutrition importante, des supports nutritionnels peuvent être proposés.

A savoir absolument

limiter les apports protéiques pour retarder la dégradation néphronique

De nombreux travaux ont montré que l'hyperfiltration aggravait la fonction rénale. Parmi les facteurs qui entretiennent ou déclenchent l'hyperfiltration glomérulaire, les

protéines alimentaires sont au premier plan, quel que soit leur mode d'administration (voie orale ou perfusion d'acides aminés). En revanche, une restriction en protéines diminue cette hyperfiltration et les lésions histologiques rénales et ralentit par conséquent la progression de l'insuffisance rénale.

Ces restrictions protéiques ont été prescrites chez l'homme depuis 1930 (régime à base de blancs d'œufs, pommes de terre, auxquels on avait retiré viande, poisson et laitage). Depuis fin 1990, des études mieux conduites ont permis de penser avec suffisamment d'évidence qu'il faut limiter les apports protéiques à 0,6-0,7 g/kg/jour au cours de l'insuffisance rénale, et cela doit être instauré au stade précoce de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) et poursuivi jusqu'au stade de la dialyse. Il est important de noter qu'il ne s'agit pas d'une restriction sévère, mais d'un ajustement aux apports recommandés pour une population adulte en bonne santé. Il faut noter également que les apports énergétiques minimums recommandés sont de 30-35 kcal/kg/j pour maintenir une balance azotée nulle ou légèrement positive. On s'aperçoit vite en prescrivant ce régime que les patients ont tendance à réduire globalement leurs apports (protéique et calorique). Il est donc nécessaire, dès lors qu'on prescrit cette restriction protéique, d'assurer la surveillance diététique de ces patients. Les entretiens diététiques doivent être répétés et doivent comporter des enquêtes alimentaires (les enquêtes faites sur 3 jours incluant un jour de week-end donnent les meilleurs résultats), répétées au début pour qu'il y ait une bonne compréhension entre le diététicien et le patient, puis semestrielle. On pourra ainsi apprécier l'évolution des apports caloriques au fil du temps, afin de corriger toute dérive au régime, la tendance étant à une diminution progressive et spontanée des apports énergétiques. Les apports protéiques pourront être estimés par l'enquête alimentaire et vérifiés par la mesure de l'urée urinaire de 24 heures à l'aide de l'approximation suivante :

$$\text{apport protéique de 24 heures (grammes)} = \frac{\text{urée urinaire (mmol/24 h)}}{5}$$

En pratique, l'apport protéique recommandé avant dialyse étant de 0,6-0,7 g/kg/jour, chez les patients qui débutent ce régime et ayant l'habitude de consommer de grosses portions de protéines, on pourra réaliser cette restriction protéique en deux temps, en commençant d'abord par 0,9 g/kg/jour, voire 1 g/kg/jour, avant d'atteindre, dans un second temps, l'objectif final. Il faut souligner, au cours de ce régime, l'importance de la qualité des protéines qui doit être de haute valeur biologique, en diminuant le pourcentage de protéines végétales, au profit des protéines animales pour couvrir l'apport en acides aminés indispensables.

Chez les patients en dialyse chronique, l'état clinique souvent altéré de ces patients au début du traitement, le rythme des séances de dialyse, imposent des besoins nutritionnels spécifiques, d'autant plus que la dialyse elle-même peut aggraver l'état de dénutrition préexistant en augmentant la perte de nutriments (notamment d'acides aminés) et en entraînant une inflammation chronique. L'apport protéique recommandé chez les patients en hémodialyse est de 1,2 g/kg/j, et en dialyse péritonéale il est de 1,3 jusqu'à 1,5 g/kg/j (50 % de protéines de haute valeur biologique). L'apport énergétique minimum conseillé est de 35 kcal/kg/j (tableau I).

Tableau I

Parcours nutritionnel de l'insuffisant rénal chronique

	Pré-dialyse	Hémodialyse	Dialyse péritonéale	Greffe*	Greffe
Protéines (g/kg/j)	0,6-0,7	1,2	1,3 et jusqu'à 1,5	1,4	0,8
Calories (kcal/kg/j)	30-35	35	35	30-35	30-35

* 3 premiers mois

Limitation des apports en phosphore

L'hyperphosphorémie se rencontre surtout au cours de l'insuffisance rénale avancée. Celle-ci est due à une baisse de l'excrétion urinaire de phosphore qui est le résultat de la diminution du débit de filtration glomérulaire. Au cours de l'insuffisance rénale progressive, l'excrétion rénale du phosphore est assurée par les glomérules sains restants. Ainsi, quand l'insuffisance rénale progresse et le nombre de néphrons sains diminue, l'homéostasie ne peut plus être assurée et l'hyperphosphorémie s'installe. Les conséquences de l'hyperphosphorémie sont nombreuses :

- elle aggrave l'hypocalcémie, qui est déjà présente en insuffisance rénale, en diminuant la synthèse de vitamine D active, diminue l'absorption intestinale de calcium, induit la précipitation de calcium, favorisant ainsi les calcifications métastatiques (vasculaire, pulmonaire, rénale, cardiaque, musculaire, oculaire, etc.) ;
- la prévention et le traitement de l'hyperphosphorémie sont donc un point essentiel de la prise en charge de l'insuffisant rénal chronique. Il faut limiter l'apport de phosphore qui doit se situer autour de 900 mg/j. En pratique, il est très difficile de réduire l'apport alimentaire en phosphore à moins de 700 mg/j. La restriction protidique prescrite au cours de l'IRC aide à réduire l'apport en phosphore. Les mesures diététiques sont souvent insuffisantes pour assurer un équilibre phospho-calcique adéquat et dans ces circonstances l'apport d'un médicament inhibant l'absorption du phosphore (carbonate de calcium) s'avère nécessaire. Les gels d'Alumine, qui ont été longtemps utilisés à cet effet, ne sont plus prescrits en première intention, du fait de leurs effets secondaires à type de constipation, intoxication aluminique avec ostéomalacie, encéphalopathie, anémie, etc. Actuellement, une nouvelle classe de chélateurs de phosphore sans calcium (Rénagel®), non absorbée au niveau intestinal, est disponible dans l'arsenal thérapeutique.

Limitation des apports en potassium

L'hyperkaliémie apparaît au stade tardif de l'insuffisance rénale, mais celle-ci peut être plus précoce chez les patients diabétiques (qui peuvent avoir un syndrome d'hyporéninisme hypaldostéronisme) et chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagoniste de l'angiotensine II ou par des diurétiques antikaliurétiques. Elle est également constante chez les patients atteints d'acidose tubulaire de type IV. Une hyperkaliémie constatée en dehors de ces circonstances à un stade précoce de l'IRC (créatinine aux alentours de 200 µmol/l) doit faire rechercher

l'absorption en grande quantité de sels de régime. Cette hyperkaliémie, de par ses conséquences sur l'activité électrique cardiaque, peut être menaçante pour la vie de ces patients (troubles de conduction à type de bloc de branche jusqu'à la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque).

L'apport normal de potassium se situe à environ 5 g/jour ; il faudra diminuer au moins de moitié, à 2-2,5 g de potassium par jour, pour obtenir une kaliémie < 5 mmol/l. Pour cela, il faut :

- réduire la consommation de certains aliments riches en potassium (légumes secs, fruits secs, fruits oléagineux, pommes de terre frites ou cuites à la vapeur, chocolat) (tableau II),
- sélectionner les fruits et légumes les moins riches en K⁺,
- privilégier la cuisson à l'eau, le trempage dans un grand volume d'eau au moins 2 heures.

Si le régime n'est pas suffisant, on s'aide par des médicaments chélateurs de potassium (Kayexalate®).

Cas particulier : lorsque l'on constate la présence d'une hyperkaliémie associée à une acidose métabolique, ce qui est chose fréquente en insuffisance rénale, le traitement peut comporter l'apport de bicarbonate sous forme d'eau de Vichy pour corriger ces deux troubles.

Tableau II
Aliments riches en potassium

Aliments	Teneur moyenne en mg pour 100 g
Légumes crus	270 mg (concombre : 150 mg, fenouil cru : 473 mg)
cuits	220 mg (chou vert cuit : 99 mg, blettes cuites : 473 mg)
secs	320 mg (lentilles cuites : 276 mg, haricots blancs cuits : 460 mg)
Pommes de terre	530 mg (pommes dauphines : 147 mg, chips : 1 190 mg)
Fruits secs	975 mg (dattes : 677 mg, abricots secs : 1 520 mg)
Fruits oléagineux	700 mg (noix : 480 mg, pistaches : 1 050 mg)
Avocat	520 mg
Châtaigne	500 mg
Fruits frais	220 mg (myrtilles : 68 mg, bananes : 385 mg)
Cacao	1 920 mg
Chocolat	365 mg
Farine de soja	1 740 mg
Ketchup	480 mg
Potage	130 mg (poireaux/pommes de terre : 125 mg, velouté de tomates : 140 mg)

Supplémentation en calcium et 1,25-dihydroxy D3

Le traitement précoce des troubles phosphocalciques permet de prévenir le développement d'une hyperplasie sévère des glandes parathyroïdiennes qui pourrait devenir réfractaire au traitement. Comme l'absorption intestinale de calcium est altérée en insuffisance rénale chronique, il est nécessaire d'apporter une supplémentation en calcium d'au moins 1 g/j. Malheureusement, les produits laitiers, qui sont une source importante de calcium, sont également riches en phosphore et protéines. La restriction en protéines est responsable d'une insuffisance d'apport en calcium (ration quotidienne de 50 g de protéine = 650 mg de calcium).

Une supplémentation médicamenteuse est donc indispensable. L'utilisation de carbonate de calcium permet, outre l'apport de calcium, de chélater le phosphore. L'utilisation d'analogues de la vitamine D n'est pas recommandée en première intention au cours de l'insuffisance rénale chronique débutante ou modérée, du fait du

risque d'hypercalcémie et d'inhibition importante de la sécrétion de PTH, conduisant ainsi à un os adynamique. L'utilisation de ces analogues doit être également prudente au cours de l'IRC avancée, car ils peuvent aggraver l'hyperphosphorémie et augmenter le risque de calcifications métastatiques en élevant le produit phosphocalcique. Si l'administration de carbonate de calcium est insuffisante pour maintenir la calcémie normale, il faut ajouter des dérivés actifs de la vitamine D (un-alfa® ou Rocaltrol®) à des doses croissantes, sous surveillance biologique régulière de la calcémie et de la phosphorémie qui ne doit pas être trop élevée. Idéalement, la calcémie doit être supérieure à 2,2 mmol/l et la phosphorémie inférieure à 1,5 mmol/l.

Correction de l'anémie

L'anémie est pratiquement constante au cours de l'IRC. Son installation est progressive et, de ce fait, elle est relativement bien tolérée, malgré des taux d'hémoglobine atteignant 80 g/l ou moins chez l'IRC avancé. L'anémie de l'IRC est essentiellement liée à une insuffisance de production médullaire par suite d'un défaut d'érythropoïétine. Le rein est en effet le site principal de la production de cette hormone, indispensable à la maturation de la lignée érythrocytaire. Une diminution de la durée de vie des hématies due à divers toxines urémiques circulantes intervient également dans la genèse de l'anémie de l'IRC. Cette anémie peut être majorée par une spoliation sanguine (prélèvements sanguins trop fréquents, hémorragies digestives occultes, favorisée par des troubles de l'hémostase). Elle joue un rôle important dans l'altération de l'état général des insuffisants rénaux. Elle entraîne une asthénie chronique, une dyspnée d'effort, parfois des manifestations coronariennes ou vasculaires périphériques. Le seul traitement efficace de l'anémie de l'IRC est l'administration d'érythropoïétine recombinante. Ce traitement peut être envisagé en préaldialyse si l'anémie est importante ou mal tolérée, en particulier chez le coronarien et le sujet âgé. En revanche, il faut rechercher régulièrement des facteurs surajoutés tels que les saignements occultes, d'autant plus suspectés que la ferritinémie est basse, une carence en folates, un syndrome inflammatoire.

L'usage de l'érythropoïétine pour améliorer l'état nutritionnel des patients en insuffisance rénale chronique est en cours d'évaluation. Il est envisageable qu'une amélioration de l'activité physique faisant suite à l'augmentation de l'hématocrite fasse élargir les apports alimentaires des patients et ainsi améliorer leur état nutritionnel.

Les supports nutritionnels

Un support nutritionnel peut être apporté par voie entérale ou parentérale. Le déficit énergétique alimentaire peut être amélioré par des suppléments oraux. En effet, il a été montré qu'un apport énergétique sous forme de polymère de glucose administré pendant six mois pouvait augmenter le poids (+ 3 kg) et améliorer la composition corporelle (+ 1 kg de masse maigre) de patients en hémodialyse par rapport à ceux qui recevaient une alimentation normale non supplémentée.

Le support nutritionnel peut être également apporté par voie parentérale, soit intraveineuse, soit intrapéritonéale. Bien qu'aucune étude prospective randomisée de puissance suffisante ait montré un bénéfice formel, la nutrition peraldalytique intraveineuse représente une option théra-

peut être intéressante à plusieurs points de vue : le traitement est effectué au cours de la séance (la solution est administrée sur la ligne veineuse) de dialyse, sans déplacement supplémentaire du patient et le prescripteur est sûr que le traitement est bien pris par le patient. En revanche, cette technique entraîne un surcoût, et parfois diverses anomalies métaboliques chez certains patients (hypoglycémie, frissons, nausées, vomissements, etc.). De plus, les patients qui ont une albuminémie comprise entre 34-40 g/l n'ont pas de bénéfice thérapeutique de la nutrition per dialytique. Généralement, il faut toujours privilégier la renutrition orale avant d'engager un traitement intraveineux. Dans une étude, en dialyse péritonéale, l'administration d'une solution d'acides aminés intrapéritonéale pendant 20 jours a entraîné une nette amélioration du bilan azoté.

Les facteurs de croissance

Actuellement, des travaux sur des associations de facteurs trophiques en complément de la renutrition sont en cours de réalisation. En effet, au cours de l'IRC, il existe un état de résistance aux facteurs anaboliques qui permettent le maintien permanent d'une masse protéique adéquate (hormone de croissance, insulin like growth factor-1 ou IGF-1). Le bénéfice de l'utilisation de l'hormone de croissance pour le traitement du retard de croissance chez les enfants insuffisants rénaux a déjà été démontré. Chez l'adulte, des études cliniques pilotes d'administration de facteurs trophiques réalisées chez des patients en dialyse chronique ou atteints d'insuffisance rénale préterminale ont montré un effet bénéfique sur leur composition corporelle.

Points essentiels à retenir

Différents types de régimes seront proposés aux patients porteurs de maladies rénales. Au stade d'insuffisance rénale modérée, alors que le patient ne se sent pas malade, il sera parfois difficile de faire accepter des modifications importantes du comportement alimentaire, qui pourtant peuvent repousser significativement l'échéance de la dialyse. Afin d'éviter qu'une dénutrition ne s'installe, une équipe de diététiciennes doit encadrer le patient à l'aide d'entretiens diététiques réguliers, afin de dépister la dénutrition de façon précoce, et très vite intervenir par une correction des apports nutritionnels et un bilan médical adapté.

La prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique comporte plusieurs facettes (fig. 1). Au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique et avant le stade terminal, des études de bonne qualité méthodologique ont montré des bénéfices d'une restriction protéique modérée de 0,6 à 0,7 g/kg/j. Au stade de la dialyse, les événements cataboliques nombreux que rencontrera le patient doivent faire entreprendre une surveillance précise de la qualité de dialyse, du poids des patients et des marqueurs cliniques et biologiques dans lesquels l'anthropométrie garde toute sa place. Lorsqu'un état de dénutrition s'installe, un traitement agressif doit être instauré dès que possible, en recherchant les causes d'anorexie d'une part, et en débutant des suppléments oraux. Ce n'est que plus tard, après l'échec de ces tentatives, qu'il faudra envisager le soutien parentéral et l'utilisation de facteurs de croissance encore au stade préliminaire.

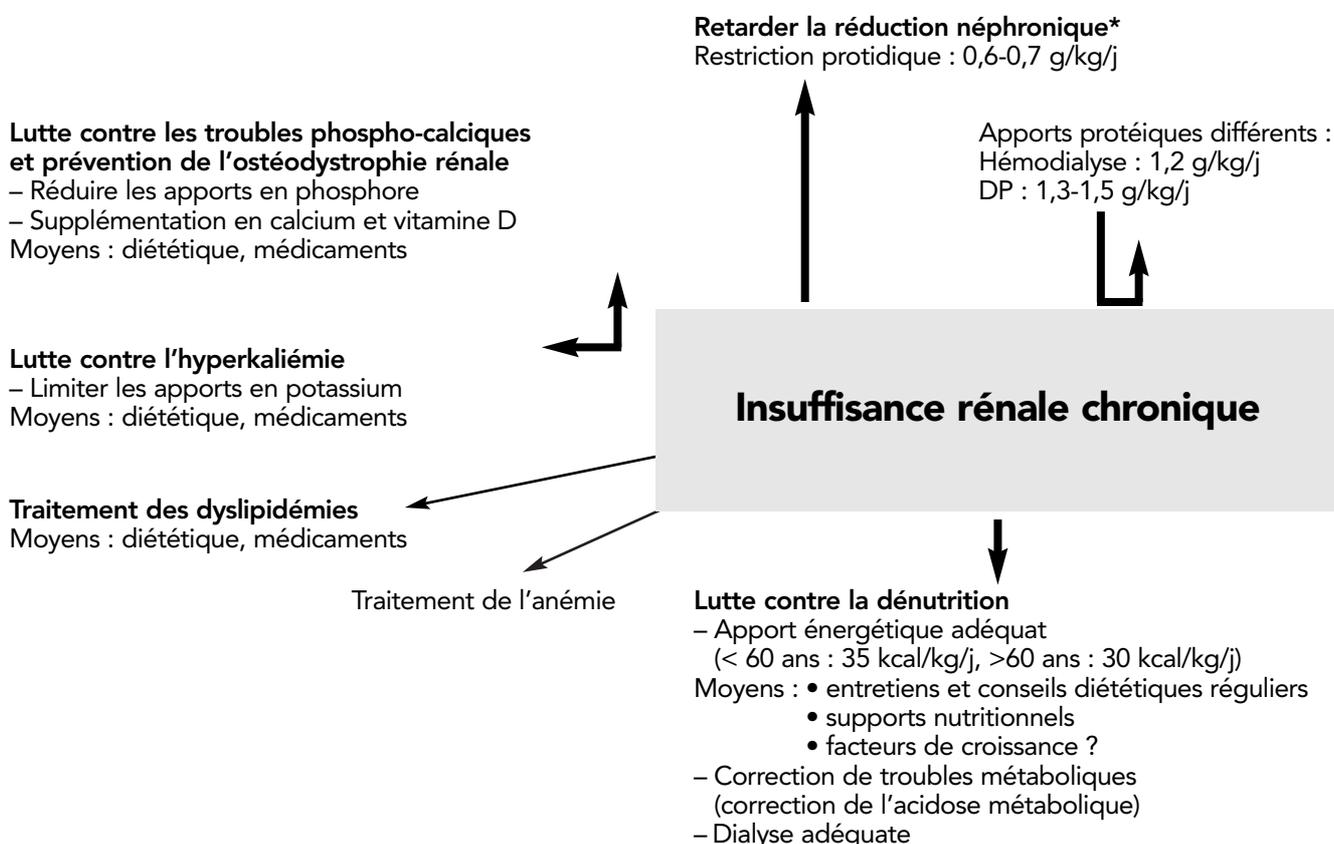


Figure 1
Principes de la prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique
DP = dialyse péritonéale ; * avant le stade de dialyse

Pour approfondir

L'anorexie et altération du goût

L'apport énergétique minimum n'est pas toujours obtenu chez les patients en insuffisance rénale. En effet, les données actuelles de la recherche indiquent qu'il faut recommander aux patients en insuffisance rénale modérée de réduire leur consommation protéique à 0,6-0,7 g/kg/jour. Ceci est nutritionnellement acceptable si les apports énergétiques sont maintenus supérieurs à 30 kcal/kg/j. Or, il est plus facile de réduire les calories que les protéines, et lorsqu'une anorexie est présente, elle conduit souvent à une diminution des apports énergétiques.

L'anorexie peut être causée par plusieurs facteurs résumés dans le *tableau III*. Les procédures diagnostiques et thérapeutiques comme la chirurgie, la réalisation de fistule artério-veineuse ou la pose de cathéter de dialyse péritonéale sont des situations qui nécessitent une hospitalisation et s'accompagnent d'un catabolisme protéique obligatoire. Les médicaments prescrits sont nombreux et peu appétents. Les facteurs sociaux et économiques ont surtout un rôle important chez les sujets âgés poly-pathologiques, et ayant un certain degré de handicap, qui ne peuvent pas préparer tout seul leur repas ou ont un mauvais état dentaire qui diminue de façon considérable leur apport alimentaire. De plus, la présence d'une pathologie chronique imposant des contraintes liées au régime et au traitement, associée à la solitude contribue à l'installation d'une dépression. Des toxines urémiques et des produits toxiques du métabolisme (notamment les acides organiques non tamponnés par le tubule rénal déficient) s'accumulent dans le sang en insuffisance rénale chronique. Chez l'animal, avec ou sans insuffisance rénale, l'acidose accélère la décarboxylation des acides aminés ramifiés et entraîne un catabolisme protéique. Chez l'homme, l'acidose inhibe la synthèse d'albumine, entraîne une balance azotée négative et induit une dégradation protéique. Enfin, la leptine, peptide produit par les adipocytes, est fortement impliquée dans la régulation des apports alimentaires chez l'animal. Or, il semble que la leptine s'accumule au cours de l'insuffisance rénale humaine, pouvant potentiellement entraîner ou aggraver une anorexie préexistante.

Parmi les pathologies associées, le diabète est une étiologie fréquente d'IRC. Celle-ci, arrivée à une phase évoluée, altère la motilité et la vidange gastrique. Le lupus érythémateux disséminé, l'insuffisance cardiaque et les pathologies aiguës, telles que la péritonite en dialyse péritonéale, l'infection de l'accès vasculaire en hémodialyse ou la septicémie, induisent également un état catabolique.

Tableau III

Principales causes d'anorexie chez l'IRC

Régime inapproprié
Accumulation de toxines et de facteurs anorexigènes
Gastroparésie et entéropathie chez le diabétique
Pathologies associées
Inflammation, infection, sepsis
Polymédication
Facteurs psychosociaux : dépression, pauvreté, alcoolisme, solitude
Due à la procédure d'hémodialyse :
• instabilité cardio-vasculaire
• nausées, vomissements
• asthénie de fin de dialyse
• quantité de dialyse insuffisante
Due au traitement par dialyse péritonéale
• inconfort abdominal
• absorption de glucose contenu dans le liquide de dialyse
• épisodes de péritonites

Les patients en hémodialyse peuvent présenter une anorexie, des nausées, vomissements qui surviennent immédiatement après les séances d'hémodialyse. Ces manifestations sont fréquemment associées à l'instabilité cardio-vasculaire et l'asthénie post-dialytique.

La durée et l'intensité du traitement par dialyse (durée des séances, fréquence hebdomadaire, propriétés et surface du rein artificiel) doivent être surveillées régulièrement. En effet, l'apport protéique estimé augmente quand on augmente la performance des dialyses, et cette augmentation est plus importante quand on utilise des membranes de dialyse bio-compatibles par rapport à des membranes bio-incompatibles. Ces données suggèrent qu'une dialyse insuffisante entraîne une anorexie.

En dialyse péritonéale, la distension abdominale liée à l'infusion du liquide de dialyse (2 à 2,5 litres) entraîne un inconfort abdominal pouvant entraîner la limitation de l'apport alimentaire spontané. L'absorption de glucose et d'acides aminés contenus dans le liquide de dialyse péritonéal contribue également à l'anorexie de ces patients.

L'insulino-résistance et le déficit de stockage de glycogène

L'intolérance au glucose est fréquente en IRC. Même si la plupart des patients ont une glycémie à jeun normale, il existe une intolérance au glucose après une charge orale ou intraveineuse de glucose. Le métabolisme anormal du glucose chez l'insuffisant rénal est caractérisé par une glycémie à jeun normale, une courbe d'hyperglycémie provoquée anormale, un retard de baisse de la glycémie en réponse à l'insuline, une hyperinsulinémie et hyperglucagonémie. Concernant l'insulino-résistance, différentes études suggèrent que l'intolérance au glucose est causée par une résistance des tissus périphériques, en particulier le tissu musculaire à l'action de l'insuline. Mais les études métaboliques réalisées *in vitro* et *in vivo* n'ont pas montré d'anomalie dans l'utilisation périphérique et le métabolisme du glucose dans ces tissus. La possibilité de l'existence d'un facteur circulant qui pourrait induire une insulino-résistance au niveau musculaire est évoquée, mais ce facteur n'a pas encore été identifié. L'élévation des taux circulants d'hormone de croissance pourrait également contribuer à la résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline. La liaison de l'insuline à son récepteur ne semble pas altérée, mais plusieurs études permettent de penser qu'il pourrait exister un défaut de transduction du signal au niveau intracellulaire. Par ailleurs, l'acidose métabolique pourrait également contribuer à l'insulino-résistance en entraînant une dysrégulation du transport de glucose. Chez certains patients, on assiste à une anomalie de sécrétion de l'insuline par les cellules pancréatiques. On suppose que ceci serait lié à une augmentation du calcium intra-cellulaire au niveau des cellules des îlots pancréatiques provoquée par l'hyperparathyroïdie. De plus, le déficit de stockage de glycogène et de néoglucogenèse pourrait favoriser la survenue d'épisodes d'hyperglycémies spontanées.

Accélération de la protéolyse

Au cours de l'insuffisance rénale chronique avant dialyse, surviennent des complications métaboliques qui peuvent engendrer une dénutrition. En effet, quand le débit de filtration glomérulaire diminue, les substances, qui sont normalement filtrées et réabsorbées ou sécrétées par les tubules rénaux, sont accumulées dans le sang. Parmi ces substances, on trouve le phosphate, le sulfate, l'acide urique et les protons. L'accumulation dans le sang d'ions hydrogène, conduit au développement d'une acidose métabolique. L'acidose métabolique entraîne une insulino-résistance et un retard de croissance chez l'enfant, ainsi qu'un catabolisme accru de protéines et d'acides aminés. L'acidose stimule la dégradation protéique en activant la voie protéolytique ubiquitine-protéasome ATP (adénosine triphosphate) dépendante du muscle squelettique. Elle active également la déshydrogénase des acides aminés à chaîne ramifiée du muscle squelettique, enzyme limitant le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée (Valine, Leucine, Isoleucine). Par son action stimulante sur la dégradation protéique et l'oxy-

dation des acides aminés, l'acidose peut contrebalancer la réponse adaptative à un régime pauvre en protéines. La correction de cette acidose métabolique entraîne la diminution de ce catabolisme chez l'adulte insuffisant rénal. Elle doit donc être recherchée et combattue énergiquement, et les valeurs de bicarbonatémie doivent être supérieures à 22 mmol/l. La correction de l'acidose nécessite la prescription d'agents alcalinisants (eau de Vichy, bicarbonate de sodium). La correction de l'acidose semble aussi améliorer le statut en vitamine D chez ces patients à haut risque de déficience en vitamine D.

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, la mise en place du traitement par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) s'accompagne d'événements cataboliques obligatoires, tels que la réalisation d'une fistule artério-veineuse ou la mise en place du cathéter péritonéal. De plus, en dialyse chronique, il existe un certain nombre de facteurs spécifiques pouvant entraîner une dénutrition. Ces traitements entraînent une perte obligatoire de calories et de protéines. Environ 30 grammes de glucose (120 calories) et 4 à 9 g d'acides aminés sont perdus à chaque séance d'hémodialyse dans le dialysat quand on utilise des membranes de dialyse de bas flux. Les pertes protéiques peuvent aller jusqu'à 10 g si le patient s'alimente au cours de la séance. Avec des membranes de dialyse à haut flux, ces pertes protéiques sont augmentées de 30 %. En dialyse péritonéale, les pertes quotidiennes d'azote sont plus importantes et sont d'environ 2 à 4 g d'acides aminés, auxquels il faut ajouter 6 grammes d'albumine par jour.

La deuxième cause de catabolisme protéique en hémodialyse est liée au contact du sang avec un corps étranger qu'est la membrane de dialyse. Il est bien établi actuellement que la nature de la membrane de dialyse a un impact sur le métabolisme protéique chez les patients en hémodialyse chronique. Les membranes dites bio-incompatibles activent de façon importante le système du complément, induisant ainsi un catabolisme protéique plus important, comparées aux membranes dites bio-compatibles et qui entraînent moins de réponse inflammatoire. L'activation du complément par ces membranes bio-incompatibles augmente la transcription de TNF- α (tumor necrosis factor-) qui pourrait stimuler la dégradation des protéines musculaires.

En dialyse péritonéale, les pertes protéiques peuvent atteindre 15 à 20 g par jour au cours d'épisodes de péritonites, ne se normalisant qu'après plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Dyslipidémies

Les perturbations du métabolisme lipidique sont fréquentes au cours de l'insuffisance rénale chronique et peuvent avoir des conséquences nocives à long terme. La prévalence de l'hyperlipidémie chez les patients urémiques peut varier de 20 à 70 %. L'hypertriglycéridémie est habituelle avec diminution du HDL (lipoprotéine de haute densité), élévation des VLDL (lipoprotéines de très faible densité), de la lipoprotéine (a) ou Lp (a), susceptible de favoriser une athéromatose accélérée. Les LDL (lipoprotéine de faible densité) sont normales ou élevées. L'hypertriglycéridémie est due à un défaut de catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. L'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la triglycéride lipase hépatique est abaissée par l'urémie. L'acidose métabolique et l'hyperinsulinémie présentes chez ces patients contribuent à la réduction d'activité de la LPL. Les taux d'apolipoprotéine C-II, qui est le principal activateur de la lipoprotéine lipase, sont diminués en IRC. Un facteur circulant, inhibiteur de la lipoprotéine lipase, a été également isolé. Enfin, il existe un défaut de conversion des VLDL riches en triglycérides en LDL, conduisant à l'accumulation de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) qui sont potentiellement athérogènes. Même si l'anomalie prédominante est le défaut de catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, un excès de synthèse de triglycérides participe également à l'hyperlipidémie du patient urémique.

Les patients présentant un syndrome néphrotique ont une élévation quasi permanente des taux de LDL, VLDL et un taux de HDL cholestérol normal ou abaissé. Un excès de synthèse de VLDL est présent de façon précoce.

Le rôle de perturbation lipidique dans la progression de l'IRC a été mis en évidence dans certains modèles expérimentaux. L'administration d'un régime riche en lipides accélère le développement de la glomérulosclérose.

Concernant le traitement, malgré l'absence de données définitives en insuffisance rénale quant au bénéfice du traitement antilipémiant en termes de mortalité et morbidité, des conseils de prise en charge doivent être prodigués. La première étape est la prise en charge diététique (apport lipidique équivalent à 30 % de l'apport énergétique total et moins de 10 % de calories provenant des acides gras saturés), l'élimination des facteurs de risque cardio-vasculaire (tabac, obésité, hypertension artérielle), un meilleur contrôle glycémique chez les diabétiques et la consommation modérée d'alcool. Malgré ces modifications diététiques, un certain nombre de patients se maintiennent à un taux de cholestérol élevé nécessitant l'adjonction d'un traitement médicamenteux par des inhibiteurs de l'HMG-CoA (hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A) réductase. Cette classe de médicament, outre son action antilipémiante, semble avoir un effet antiprolifératif indépendant de l'effet hypolipémiant, par l'intermédiaire de son action sur le mévalonate, et pourrait avoir un effet néphroprotecteur.

Ostéodystrophie rénale et anomalies du métabolisme phospho-calcique

La régulation du métabolisme phospho-calcique dépend de deux systèmes hormonaux, la parathormone (PTH) et la 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol) qui est le métabolite actif de la vitamine D. La sécrétion de PTH entraîne une augmentation de la calcémie par libération du calcium osseux (stimulation des ostéoclastes) et stimulation de la réabsorption tubulaire rénale de calcium. De plus, la PTH diminue la réabsorption tubulaire proximale rénale de phosphore, elle augmente également la synthèse de calcitriol en stimulant la 1- α hydroxylase au niveau du tube contourné proximal. La vitamine D permet l'absorption intestinale de calcium et une augmentation de sa synthèse inhibe la sécrétion de PTH. Ces systèmes hormonaux subissent des modifications importantes au cours de l'insuffisance rénale chronique, puisque le rein est un des régulateurs de la balance phosphocalcique et le lieu de synthèse du calcitriol. Quand la fonction rénale décline, la réduction de la masse rénale entraîne une baisse de la production de calcitriol (fig. 2). Ceci, à terme, conduit de façon directe ou indirecte à une hyperparathyroïdie. L'altération de la fonction excrétrice rénale conduit à une accumulation de phosphore qui entraîne également, de manière directe ou indirecte, le développement d'une hyperparathyroïdie. Ces troubles du métabolisme phosphocalcique apparaissent très tôt et sont présents dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous de 80 ml/min/1,73 m². Ils entraînent des manifestations osseuses qui associent, à des degrés variables, des lésions d'hyperparathyroïdie et d'ostéomalacie, encore appelées ostéodystrophie rénale. L'acidose métabolique favorise le développement de ces lésions. L'hyperparathyroïdie secondaire est souvent latente, mais peut se manifester par des douleurs osseuses, un prurit, correspondant à des dépôts calciques sous-cutanés qui peuvent également être conjonctivaux (œil rouge) ou articulaire (pseudogoutte calcique). Les signes radiologiques comportent une résorption osseuse sous-périostée, surtout présente au niveau des houppes phalangiennes (aspect en timbre-poste), aux extrémités des clavicules et sous la voûte du crâne (aspect piqueté). À un stade plus tardif, des calcifications, notamment vasculaires, peuvent être visibles. La calcémie est souvent normale ou modérément abaissée, et la phosphorémie ainsi que la PTH sont élevées. Les phosphatases alcalines osseuses sont élevées en raison du remodelage osseux.

L'ostéomalacie est moins fréquente. Ses manifestations cliniques sont identiques aux autres étiologies d'ostéomalacie. La calcémie est très basse, les phosphatases alcalines élevées et le taux de calcitriol est effondré.

Les autres manifestations sont les calcifications métastatiques qui surviennent à un stade tardif lorsque le produit phosphocalcique est très augmenté.

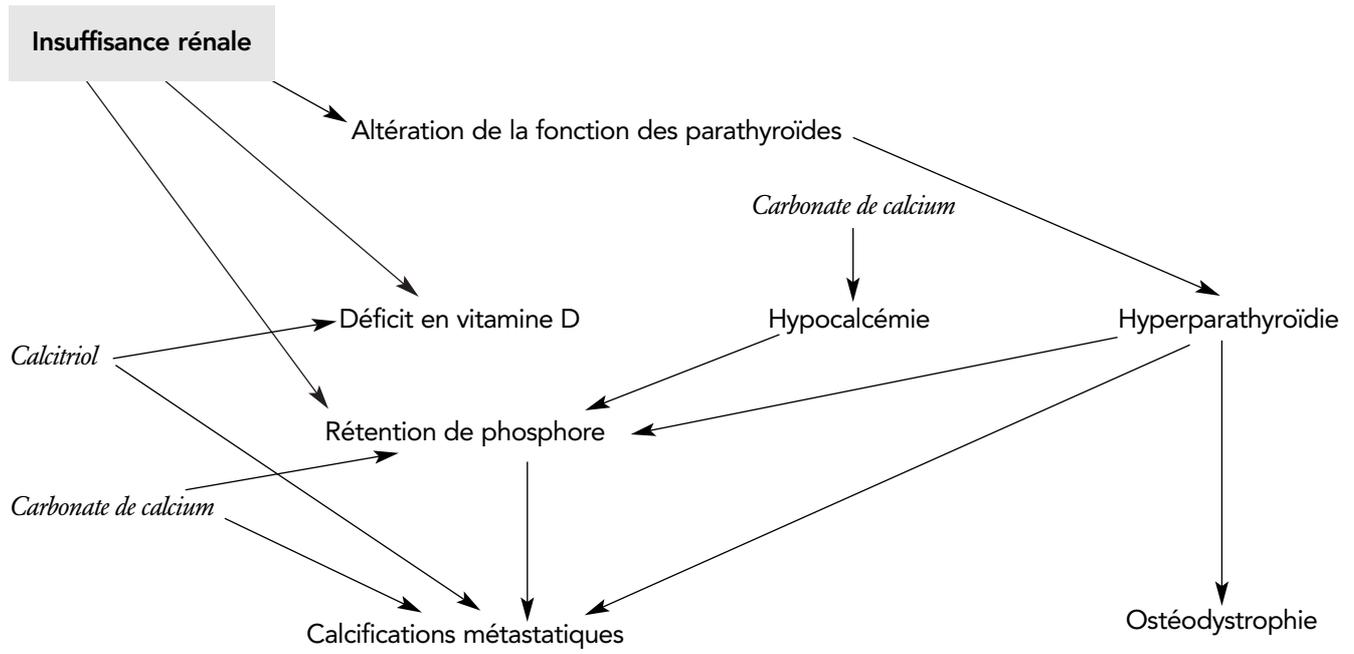


Figure 2
Conséquence de l'insuffisance rénale sur la régulation du métabolisme minéral