



HAL
open science

Les toxines urémiques chez le patient dialysé chronique : l'impact de l'alimentation

Manon Ebersolt

► **To cite this version:**

Manon Ebersolt. Les toxines urémiques chez le patient dialysé chronique : l'impact de l'alimentation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02953866

HAL Id: dumas-02953866

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02953866>

Submitted on 30 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Les toxines urémiques chez le patient dialysé chronique :
l'impact de l'alimentation**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 20 Mai 2020

Par Madame Manon EBERSOLT

Née le 22 avril 1990 à Paris 14^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUNET Philippe

Président

Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane

Assesseur

Monsieur le Professeur DARMON Patrice

Assesseur

Madame le Docteur SALLEE Marion

Directeur

Monsieur le Docteur LEBRUN Gaëtan

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Les toxines urémiques chez le patient dialysé chronique :
l'impact de l'alimentation**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 20 Mai 2020

Par Madame Manon EBERSOLT

Née le 22 avril 1990 à Paris 14ème (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUNET Philippe

Président

Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane

Assesseur

Monsieur le Professeur DARMON Patrice

Assesseur

Madame le Docteur SALLEE Marion

Directeur

Monsieur le Docteur LEBRUN Gaëtan

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT**2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl (<i>disponibilité</i>)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

NEPHROLOGIE 5203

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSELI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANÇON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001**UROLOGIE 5204**

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Je dédie ce travail et ce statut de docteur en médecine à tous ceux qui m'ont accompagnée pendant ces 12 longues années et sans qui je n'en serai pas arrivée là.

A mon Président de jury, Monsieur le Professeur Brunet,
Vous me faites l'honneur d'être le président du jury de ma thèse et je vous en remercie. Merci pour votre enseignement. Vous incarnez le calme et la sérénité. Votre écoute attentive et votre soutien m'ont été cher. Vous m'avez aidée à trouver des solutions lorsque c'était compliqué. Votre bienveillance à l'égard de vos internes est d'un grand réconfort. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A ma Directrice de thèse, Docteur Marion Salée,
Merci pour cette efficacité et ta disponibilité. Finalement même en période corona, on a réussi !! Je n'ai eu que rarement la chance de travailler directement avec toi auprès des malades (une semaine aux soins intensifs volée de temps en temps) mais c'était un plaisir d'écrire cette thèse avec toi. Merci de m'avoir fait confiance (à moi et à JASP), de m'avoir aidé à la vérification de toutes ces diurèses, de m'avoir guidée et largement corrigé lors de la rédaction de ce manuscrit... Merci pour ta présence sur laquelle j'ai pu compter tout au long de mon internat, tes conseils ont été précieux.

A Monsieur le Professeur Burtey,
Merci pour tout ce que vous nous apprenez, en néphrologie mais aussi votre éloquence en public. Sachez tout le respect que je vous porte. Vous avez su trouver les mots justes quand il le fallait, et je n'ai jamais réussi à vous dire merci. Alors c'est l'occasion aujourd'hui MERCI.

A Monsieur le Docteur Gaëtan Lebrun,
Gaëtan, merci pour ce semestre d'été à Aix. C'était très formateur et agréable de travailler avec toi. Ta présence auprès des malades avec cette écoute attentive à toutes les petites anecdotes que les patients te racontent pendant la visite, ton sérieux, toujours avec de l'humour m'ont marqué et me guideront dans ma future pratique ! Et puis si tu veux te débarrasser de ton affiche dans ton bureau, tu sais où me trouver !

A Monsieur le Professeur Darmon,
Je tiens à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et de représenter ainsi le monde et l'expertise de l'endocrinologie dans le domaine de la nutrition. Votre jugement sur ce travail me permettra de l'enrichir.

Au Docteur Thomas Robert,

Thomas, merci d'avoir accepté de diriger mon mémoire de D.E.S. Tu trouves toujours une solution au problème. Merci pour toute cette énergie, tes milles idées et les bons plans ☺. Ton bureau feng shui se prêtait parfaitement à l'entraînement à l'oral, aux pauses-café et aux sessions débrif de la life. Merci de m'avoir fait découvrir dropbox et MERCI pour les aperos dans ta maison de rêve !

A Madame le Professeur Jourde-Chiche,

Noémie, tu as été la première à m'encadrer lors de mes premiers pas à Marseille et en néphrologie. Tu es un modèle de médecin auquel j'aspire à ressembler. Merci pour tes sourires réconfortants le matin au staff et tes remarques toujours dans la délicatesse pour nous faire progresser. Tu m'as dit très justement lors de mon premier semestre dans le service, qu'il fallait du temps avant de rentrer dans le personnage du docteur. La blouse me semble à présent un peu moins grande et en partie grâce à toi.

M. Dussol, merci pour vos visites à la N1 pleine de références bibliographiques et de dynamisme.

A tous mes collègues néphrologues, anciens co-internes à présent chefs senior de la néphrologie : Lucie F (merci de t'être si bien occupée des plus jeunes, ta disponibilité et ta bienveillance sont bien précieux), Florence D (merci pour tes conseils, ta disponibilité et ton aide dans la galère), Maité M, Guilhem C (toujours dispo pour un avis néphro, merci), Guillaume L (force tranquille), Marion G, Justine Soli nouvelle voisine merci pour cet humour décalé et ton soutien sans faille aux soirées de DES, aux nouveaux : bon courage !

Team dialyse : Clarissa, Dammar, Thomas, Manon L, Raph, Mathieu et Julie, on a passé un super été. Le staff café post staff le matin dans le bureau de thomas était la meilleure formule pour bien commencer la journée !

Clarissa, ma mother de Marseille, ton dévouement pour les malades et ta patience sont inatteignables et surtout toujours avec le sourire !!

Dammar, merci de m'avoir fait confiance et pour ce que tu m'as appris dans le monde de la dialyse.

Julie, c'était cool de travailler avec toi et c'est super cool aussi d'aller boire des coups !

Team d'Aix, Gaetan, Dominique, girl power, merci pour ta disponibilité et ton enseignement. Clémence, à nos débuts en nocturne à la Conception à quelques semaines de ta thèse, on s'est ensuite retrouvée à Aix dans tes premiers moments d'assistante et maintenant bientôt le baby! C'était un plaisir de bosser avec toi, et faut vite que je profite le temps que le minus est encore dans ton ventre pour venir faire des sessions coutures chez toi !!

Mourad merci pour ces visites en dialyse, Romain merci pour ton aide précieuse que je n'oublierai pas lors de cette garde de samedi avec notre petit patient qui saignait « activement », les contres visites pleines de jeune de mots me manquent ! Alice et Laurie c'était super de travailler avec vous.

A la dream team de réanimation de l'HE, je suis heureuse d'avoir passé mes derniers moments d'interne à vos côtés. Bon on m'avait dit que c'était un stage pas terrible, ambiance cata, collègues bowring, vieux presbyte, pas drôle ! Franchement ils n'ont rien compris... ☺ Merci à tous pour votre bienveillance, votre bonne humeur (malgré quelques fight à coup de sabre lazer au staff), merci pour votre joie de vivre et votre extraordinaire expertise, vous êtes plus à

l'aise avec l'ECMO que la machine à café, c'est beau ! Bon et puis moi c'était plutôt l'inverse donc ça ne tombait pas si mal !

Matthias notre padré, merci pour ces cours de massage cardiaque et de Kt intra osseux en live sur ton biceps bien musclé, merci pour ces tonnes de café livrés par semaine et ton aide dans l'organisation de ce service !

Thomas, on est d'accord la myélinolyse centropontine ça n'existe pas mais bon quand même merci d'avoir corrigé lentement cette hyponatrémie ☺. Bon et même si la presbytie est déjà là, tu restes le cowboy de la réa avec ta cigarette électronique du nouveau monde (fait gaff au pain au choc quand même). Merci pour tout ce que tu fais tous les jours pour gérer les troupes et auprès des patients !

Jérôme, l'INTENSITE, la qualité, merci pour tous ces moments de taff et de débrif de mes week end studieux et un peu moins studieux à faire NIMPPPP ! Merci de m'avoir montré toutes ces écho cœur, d'avoir été si patient lorsque je devais faire cette trach (même si tu as cru que la carotide y était passée) et de m'avoir bien rappelé qu'il ne fallait pas faire des dosages d'ATB pour ta base de données à tous les patients non plus !

Guillemette, merci pour toutes ces punchlines de folie, cette énergie positive et cette puissance de frappe dans l'efficacité de la prise en charge des patients et également pour rassembler les troupes pour aller dej à l'heure. Merci de ton écoute attentive et de ta présence rassurante.

Laurence, merci de partager le même langage que moi de verrouillage sodé et du bicar dans le remplissage merci de m'avoir soutenue et encouragée dans ma quête à l'écho cœur même si mes courbes ne ressemblaient pas toujours à grand-chose, tu m'as beaucoup aidé à prendre confiance en moi. J'espère te voir ce soir sur le dance floor !!

Lucas, merci pour ta patience même en lendemain de garde / de cuite, merci pour toutes ces explications et anecdotes ! Bon je peux te l'avouer je ne sais pas vraiment faire la manœuvre pour calculer les P plates mais en ATB je suis au takée ! De ton côté, j'attends des progrès dans le monde du gif ☺

Amandine, ma biche ma dernière cointerne, merci pour ton efficacité et ta dispo lors de mes jours off pour bosser cette thèse ! A nos mariages respectifs cet été ou le prochain, ça va être le feuuu !

Anne, Houssam (hormis notre poisse respective avec les Kta), et Retti merci pour votre aide, c'était super de bosser avec vous.

Sophie, Sali et Marie Cha venaient donner des cours à APHM d'efficacité et de coolitude, vous êtes les meilleures !

Un mot en plus dans cette période si particulière, merci à TOUTE l'équipe pour votre réactivité face à cette crise, votre énergie, votre esprit d'équipe et votre courage qui a permis de réagir efficacement et de faire face à tous ça ensemble !

Un grand merci à toutes les équipes paramédicales et secrétaires qui nous ont soutenue depuis le début.

A ma famille

A mes parents.

Maman, ma très chère maman. Du début à la fin, tu es une TEAM de HAUT niveau à part entière : de mon inscription en P1 à réactualiser la page internet pour m'avoir une place dans le bon amphi (SP1), jusqu'à mon dernier jour d'internat. De l'impression et la reliure de tous mes cours d'anatomie en P1 jusqu'à mes 380 items en D4. Des dîners à heure fixe jusqu'au poulet rôti à Villefav pendant les révisions et au remplissage de frigo lors de tes passages à Marseille. Merci d'avoir fait tous ces allers-retours pour m'accompagner à tous mes concours, à m'attendre au café pour la pause déjeuner (même à Arcueil, tu as réussi à trouver un café sympa). Je garde le souvenir de tes mots d'encouragements glissés au milieu de mes fiches. Tu as su rester présente face à toute épreuve (notamment mon caractère de cochon), disponible et rassurante. Tu as su me soutenir et m'encourager. Ta tendresse sans faille est une force puissante sur laquelle j'ai pu m'appuyer tout au long de ce parcours. Merci d'avoir et encore aujourd'hui de supporter ma mauvaise humeur. Merci de tout cet amour que tu nous apportes chaque jour. Tu es maman, LA meilleure et je ne te remercierai jamais assez.

Papa, ta mission était plutôt de m'aider à ne pas trop travailler. Jogging sur le terrain vague de la sncf à Paris devenu un bien beau jardin en 10 ans, balade en vélo ou à moto sur les routes de campagne à Villefavard, merci de m'avoir accompagnée plus d'un samedi matin en concours blanc rue des Saint-Père. Merci pour ton aide dans tous ces projets, tes conseils avisés. Tes idées de génies m'ont permis d'avoir un appart de folie à Marseille (les crevées font fureurs). Tu m'as appris à me débrouiller avec mes 10 doigts en commençant par réparer mes vélos puis tu m'as offert cette superbe perceuse visseuse sur laquelle je peux compter depuis que tu n'es plus dans le coin pour m'aider à bricoler ☺. Ta soif de voyage et d'aventure tout terrain ne sont pas toujours facile à suivre pour nous mais ça fait rêver.

A mes frères, qui ont supporté de manger à 19h30 précise et de débarrasser la table pendant plusieurs mois.

Max, frérot, merci d'avoir toujours tenu la barac : en cas de problème (lettre à l'électricien frauduleux) tu arrives toujours à nous obtenir gain de cause. Mais t'es là aussi pour organiser les meilleures soirées ☺. Merci d'avoir toujours été présent pour moi, d'avoir ouvert la voie à chaque fois dans les négociations avec les parents et avec les copains, j'ai de la chance car tu es le best grand frère ever. Nos gros caractères se bastonnent un peu de temps en temps mais bon ta tête de snoupi quand t'es un peu foncé est quand même la plus mignonne (Charlotte peut témoigner)!

Marceau, merci d'être arrivé à l'heure et pas avec une canette de 8,6 à la main en after ☺. Je t'admire fréro pour tes choix, ta détermination et ton courage et sur scène tu es incroyable (moi qui n'aime pas trop le théâtre, je n'ai pas vu passer l'heure le soir de ta pièce). VIVE la teuf 4 ever mon marceau et même si tu n'aimes pas trop que je dise ça, vu que tu restes mon petit fréro adoré : fait attention à toi !

Vous pourrez toujours compter sur moi les gars.

Merci Charlotte de supporter les Ebersolt depuis tant d'années, merci de ta présence calme qui fait redescendre la mayonnaise quand elle est un peu trop montée ☺ et merci pour les petites sessions fringues récupérées à la volée en jetant un coup d'œil dans ta penderie avant de partir de chez vous !

A mes tantes.

Marie-Ange merci pour ces livraisons à Notre-Dame des Champs sur ton chemin de retour du travail. Tes petits plats étaient délicieux et en ont fait rêver plus d'un.

Marie-Thérèse, ton entretien motivationnel à Noël lors de la préparation de l'internat m'a été d'une aide fondamentale pour la réussite de ce concours. Et merci pour Zig et Puce mes deux compagnonnes qui m'apportent calme et tranquillité.

Agnès, la zenitude. Ton courage et ta force sont un exemple pour moi. Merci pour ces petits week end marseillais à m'aider à ranger, et profiter !

Anne-Lucie, merci de m'avoir fait découvrir les moltaschens, mon surnom à présent dans toute ma belle-famille ! Merci d'avoir gardé Zig et Puce pendant mon voyage. J'ai hâte de faire des sessions couture avec toi.

Et a mes oncles sans qui cette grande famille ne serait rien ☺

Ludwig merci pour ton aide et ton efficacité dans la correction de mon anglais médical !

Robert merci pour ton aide précieuse en orthographe en urgence et tes délicieux calamars quand on arrive à Sète.

Jean-Luc merci pour tes SUPER blagues, tous ces petits services que tu rends, ton accueil chaleureux et ton soutien.

Guy merci pour ces pêches miraculeuses qui m'ont fourni les omega 3 nécessaires.

A mes cousines, mes sœurs de cœur Julia, Amandine et Mona Célie merci de votre écoute, vos conseils et votre présence.

A mes cousins, vous êtes tous les best et je vous aime.

Merci d'être là aujourd'hui et pour les absents on se rattrapera le 22 Août !

A Catherine, grand-maman, de la P1 à la D4 en révision à Montigny jusqu'à la rue Vavin où tu me faisais réciter mes cours de bio. La cohabitation n'a pas toujours été facile mais merci de ce que tu m'as transmis.

A ceux qui ne sont plus là, Mamie, Papi et Grand Papa, je pense souvent à vous.

Françoise, tu es la meilleure marraine ! Merci à ma mère de t'avoir choisie et merci de tout ce que tu m'apportes. Tu as su me reconforter lors de mes histoires de cœur pas toujours facile et m'aider dans mes choix (mon indécision étant...). Tu m'as appris à recevoir et à faire la fête, à profiter du moment présent, à être forte et merci pour tes ces belles fringues et pour notre voiture, la MINI fête ses 30 aussi ! ☺

Ulf, thank you to be my godfather! Thank you for all you taught me (the beginning when I was around 8 years old, I learn in your house how to make tea in Stockholm), for help me in my choice, for this great experience last summer in silence, for all your so beautiful gift. Thank you to be here today.

Joy, merci d'avoir suivi tout ce parcours de près et d'avoir été présente dans les bons et moins bons moments ! Ton écoute attentive est précieuse. Merci pour ces dej sur ta terrasse et toutes ces belles choses que tu m'offres. Merci de m'avoir donnée tous ces meubles de la rue de Magdebourg, j'en profite tous les jours à Marseille.

A mes amis d'enfance.

Claire Duizabel, ma première compagne de route ! Depuis notre premier voyage en Arménie, nous en avons fait du chemin, avec quelques moments de perdition au BDD le jeudi soir... Me voilà enfin docteur et toi bientôt Présidente (j'y crois encore à fond) ! J'ai pas mal de retard sur les derniers Beaux Arts magazines mais je vais vite me rattraper maintenant que j'ai fini ! Notre journée à Lens est un de mes plus beaux souvenirs (comme quoi pas besoin d'aller si loin) ! A quand notre prochaine excursion ? Ma clairon, merci d'être toujours là.

Maxime, mon maxou, j'ai toujours le cd que tu m'avais compilé et déposé dans ma boîte aux lettres lors de ma p1 pour me remonter le moral lors de ce fucking concours... Tu es l'un des premiers à être venu me voir dans mon exil marseillais et je t'en remercie. Merci de ton écoute attentive (même à 3 heures du mat quand je t'appelle bourrée d'Espagne). Ils sont bien loin les apéro pete au studio, c'est plus croquant à présent mais toujours aussi bien de te voir, je suis bien contente d'avoir gagné le maxou du lycée ☺ ! et jte fais une ptit prière quand tu veux ☺ Angèle, je suis trop contente que tu sois là ce soir, merci.

Randa, les étapes de ma vie se déroulent et tu es toujours là (ce soir je ne sais pas au moment au j'écris ces mots, tu fais planer le doute mais en tout cas là dans mon coeur...). Notre stage en 4^{ième} était déjà les prémises de ce qui allait se passer, moi chez ta mère médecin et toi chez mon père architecte, nous voilà à présent toutes les deux diplômées, toi archi et moi docteur. Ça fait maintenant 27 ans que l'on s'aime et se supporte ☺, je suis heureuse que ça continue.

Charles Q et Max, merci d'être venus jusqu'ici ce soir. Merci de votre dispo pour ces apéros lors de mes passages éclairs à Paris. Marine et Ila merci de vous occuper d'eux, franchement ils surchopent les 2 heureusement qu'ils sont sympa ☺ !

A ma grande amie de l'année Folle (la P1) Camille. Cette soirée versaillaise reste notre première (et loin d'être notre dernière) soirée dont je me souviens et illustrant bien toutes celles qui ont suivi : sérieux (un peu, jusqu'à 20h), kiff, verdure, beauté. Merci pour tous ces moments privilégiés.

A mes ami(es) Docteurs, anciens externes des Hôpitaux de Paris puis internes voir déjà Docteurs des Hôpitaux entre Paris et Marseille.

A ma team de conf, Mathilde et Chakiba (euh pas toujours très assidues en conf ☺ mais merci du coin VIP dernier le comptoir de la BU). C'est fini depuis longtemps les plats picards à 22h à la fac et les nocturnes, mais on s'en souvient. Depuis on s'est bien rattrapé pendant nos week end marseillais. Mes amies les plus fidèles dans leurs visites marseillaises ! Merci d'avoir contribué à cette tradition, vous avez votre chambre et vos pyjamas sous l'oreiller 4 ever. Ma chakikou adorée, je ne suis pas trop du style kikou love habituellement mais là pour toi je me lâche. Je me rappelle la première fois que je t'ai parlée, tu buvais un starbucks en salle de TD du groupe 11 d'anglais avec ton bonnet et j'ai BIEN FAIT ! Merci pour toute cette disponibilité, ta présence et ton soutien. Merci de me suivre dans tous mes plans bons et ceux plus tracknard également ;)

A ma team de sous-colleur, Anne et John, assidue, force tranquille. John merci pour le petit tips une pomme par jour ☺ et même si sur annout et moi ça marche pas bien, au moins on se comprend tous les 3. Annout, annouf, Toujours là quand il faut et avec les mots justes. Merci de cette amitié sincère.

A ma bande de zouz, Justine, Tiphaine, Elsa, Aude, je crois qu'on a quadrillé l'île de France à force de faire des weekends de révision : du 15^{ème}, jusqu'au Vésinet en passant par la Picardie. On n'était pas les déesses du style (ni de la douche) mais ce fut bien efficace au final ! Et on a quand bien même bien sillonné la planète aussi. We are tourist but not stupid !

Louis, Paul vous m'avez lâchée un peu plus tôt dans la promo mais je suis bien contente de vous avoir retrouvé à Marseille !!! Les apéro au Longchamps du vendredi vont me manquer (oui Paul c'est la coutume) !! loulou, quand tu veux maintenant que le taff est rendu pour venir tailler les lavandes aux Marreliers !

Benoît, ma première découverte marseillaise. Mes premiers pats à l'APHM étaient à tes côtés et MERCI tu ne m'as jamais lâchée même si tu m'as bien bizutée le premier jour ! Depuis nous en avons fait de la route, des teufs marseillaises (une des meilleures de l'Histoire) au festival d'Avignon en passant par Sète et Villefav pour la pêche miraculeuse et jusqu'en Martinique avec captain Philippe ! Merci de tous ces moments ensemble de surkiffance et de volupté.

Néphrobitch :

Megan, Merci de ton aide à la réception des 90 cartons de ma cuisine ikea lorsque j'étais à l'autre bout du monde. Vous êtes open cat-sitting A VIE même s'il défonce tout celui-là... Notre voisinage, les sessions yoga/Perrier sur la Plaine et les soirées au baby me manquent. Nos disputes toujours suivies d'une réconciliation sont preuves d'une grande amitié. Tu peux compter sur moi, I love you ! Toinou, force tranquille, merci pour les barbeucs sur votre terrasse et même si tu as oublié de donner à manger aux tortues, t'es la famille.

Claire S, toujours le smile et dispo quand il faut. Michel et Augustin t'attendront toujours au frigo pour une soirée pyj chez moi !

Marie, mamarie Merci de m'avoir fait découvrir ton Marseille ; culinairement, familialement, teufmant, amicalement. Nos baignades, nos balades, les sessions cuisines chez toi et les DDD à la Lézadière sont des moments que je chéris. Tu m'as manquée pendant ces 6 mois mais t'es devenue une ouf en photo et j'ai vécu par procuration en suivant ton périple. Tu es d'un courage et d'une force que j'admire baby !

Catalina, power woman, merci de m'avoir aidée à prendre confiance en moi.

Raphaël, le frère, vieux shnock, mister God, ce fut un plaisir de travailler avec toi. Le bureau du premier étage a été l'antre de notre sérieux et dévotion pour nos patients et également le lieu de tes siestes insidieuses derrière le bureau, de dj set avec la bombox et de court métrage (à terminer) ! RAfiki et les bons plans, toujours orga des soirées (à son insu), tu es un ami fidèle et je suis contente d'être tombé sur toi.

Claire G, la découverte. Je suis bien contente de t'avoir rencontrée. Merci de m'avoir fait sortir de chez moi pour une ptit bière post garde au waaw, je n'étais pas toujours la reine du style mais c'était bien quand même. Vive les mardouch et les soirées mamie, c'est bien aussi !

Maeva et Justin, mes chers voisins parigo, stylish. Merci d'avoir pris soin de mes tortues pendant les vacances. Maeva, c'est avec toi que j'ai visité la première fois mon appart et vous avez été bien inspirateur de style (c'est d'ailleurs toi qui m'as fait découvrir le zellig MERCI) ! Justin, le kiffeur, merci pour tes petits plats préparés délicieux. Votre accueil chaleureux a été très important pour moi.

Et le meilleur pour la fin, Antoine, mon tonio. Pour nous, tu as fait face à 600 km qui nous ont séparés pendant 4 longues années, au premier train de 5h10 à St Charles le lundi matin pour profiter d'une soirée de plus ensemble, à 2 interchu et à 2 dispo. Merci d'avoir accepté cette distance et d'avoir réussi à la rendre « presque » inexistante. Ces derniers mois n'ont pas été facile, tu as su m'épauler grâce à ton talent de coach sportif et spirituel (même mon psy serait aller voir un psy), me nourrir grâce à tes talents de cuisto technique, me distraire avec de super film (car tu es cinéphile ne l'oublions pas) et des sessions musiques à base de Gainsbourg et faire tout ce qu'il y avait à faire pour que ce ne soit plus à faire ☺ et tu as aussi su patienter pour le reste ! Après une année de préparation au concours d'internat, 4 ans d'internat en néphro à marseille à distance et une année de thèse en réanimation en pleine épidémie de Covid, c'était le grand chelem moltash, merci d'être toujours avec moi aujourd'hui. Tu as failli y laisser un doigt mais au final, tout est bien qui fini bien et « ils se marièrent et eurent beaucoup d'enfants ». Tous nos projets me font rêver, le meilleur restant de passer ma vie à tes côtés.



bonjour

Quand la vie

et la manière de Maman

Quand la vie est un docteur
Chaque jour est un malade
Quand la vie est un malade
Chaque jour est un médicament
Quand la vie est un médicament
Chaque jour est de soigner
Quand la vie est de soigner
Chaque jour est de guérir

Quand la vie c'est la médecine
Chaque jour est d'aider
Chaque jour est d'aimer
son travail, et de le vouloir...

10/10/00

Table des matières

Article	3
Introduction	19
1. Le colon : lieu de formation des toxines urémiques liés aux protéines.....	19
2. L'accumulation des toxines urémiques dans l'insuffisance rénale : mécanisme multifactoriel.	20
3. Rôle des toxines urémiques dans les maladies cardiovasculaires.	21
4. Méthodes de contrôle des toxines urémiques : optimiser leur élimination, diminuer leur formation.	21
Matériels et méthodes	22
1. Patients et protocole	22
2. Données clinico-biologiques	24
3. Données et statistiques	24
Résultats	25
1. Analyse de la population incluse totale	25
a) Caractéristiques clinico-biologiques	25
b) Corrélation entre les toxines urémiques et les ingestats.....	29
c) Corrélation entre le ratio protéine / fibre et les différents ingestats.	29
2. Analyse en sous-groupe : les patients anuriques	30
a) Caractéristiques clinico-biologiques	30
b) Corrélation entre toxines urémiques et apports alimentaires dans la population de patients anuriques.	31
Discussion	34
1. Rôle de la fonction rénale résiduelle	34
2. Lien entre l'alimentation et les toxines urémiques : rôle du microbiote	35
3. Les fibres comme outil thérapeutique	35
a) Dans l'alimentation.....	35
b) Sous forme de prébiotiques.....	36
c) Le ratio protéine/ fibre	37
4. Les recommandations alimentaires chez le patient dialysé : des objectifs difficiles à atteindre.	38
a) Les apports protido-énergétiques et en fibres diminués.....	38
b) Le lien entre la restriction en potassium et la diminution des apports en fibre.....	39
c) Une alimentation riche en fruit et légume : une option à envisager chez les patients dialysés chroniques.....	39
5. Forces et limites de l'étude.....	40
a) Les forces	40
b) Les limites	40

Conclusion.....	42
Bibliographie	43
Liste des abréviations.....	48
Annexe.....	49
Résumé	53

Article

The influence of dietary on uremic toxins in hemodialysis patient: the impact of protein/fiber index

Manon Ebersolt¹, Tacy Santana², Cecilia Malmann^{CIC}, Nathalie Mc Kay², Laetitia Dou², Stéphane Burtey¹⁻², Marion Sallée¹⁻²

¹ AP-HM, Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital de la Conception, Marseille, France

² Aix-Marseille Univ, INSERM 1263, INRA 1260, C2VN, Marseille, France

Funding: this work was supported by a grant from AP-HM (AORC junior 2014)

Corresponding author :

Dr Marion Sallée

Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, France

Email : marion.sallee@ap-hm.fr Phone : +33 4 91 38 30 42 Fax : +33 4 91 38 32 06

Word count: 3026

Key words: hemodialysis; uremic toxins; indoxyl-sulfate; p-cresyl sulfate; fiber; nutrition; gut microbiota; diet therapy.

Abstract.

Background : In chronic kidney disease (CKD), the uremic toxins (UT) Indoxyl Sulfate (IS) and p-Cresyl Sulfate (pCS) are associated with cardiovascular events and death. These toxins are produced by the microbiota, absorbed in the gut and excreted by the kidney. We studied the impact of diet on toxins levels in hemodialysis (HD) patients in a prospective monocentric study using a dietary questionnaire.

Methods : We analyzed the first food questionnaire conducted within the EVITUPH protocol and the corresponding biological data over the same period.

Results : 58 patients (77%) completed dietary questionnaire. 64% were men with an average age of $65.8 \pm 12,3$ years. 18 patients (31%) were anuric. The mean daily caloric intake was 22 ± 9.2 kcal/kg/day. Protein and fiber intake were respectively 0.95 ± 0.3 g/kg/day and 14.6 ± 5.2 g/day. The protein / fiber index was 4.9 ± 1.8 . No correlation between IS and PCS level and nutritional parameters were highlighted in the study population. In order to extract renal clearance of UT, we focused on anuric patients. pCS was negatively correlated with fiber intake ($r=-0.59$, $p<0.05$). IS and pCS were positively correlated with protein/fiber index with r respectively to 0.54 and 0.52, $p<0.05$. In multivariate analysis, IS serum level was positively associated with protein/fiber index independently of age, gender and diabetes ($p=0.018$).

Conclusion : Our results strongly suggest that increased fiber intake or decreased protein/fiber index reduce the levels of uremic toxins in HD patients. To reduce IS or pCS a dietary approach could interesting and should be test by further interventional studies.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem with a high prevalence, estimated between 11 to 13% (1). Progression of CKD develops alongside complications, affecting both quality of life (2) and patient survival (3). From the earliest stage, CKD is a cardiovascular risk factor regardless of age, gender, ethnicity, economic factors and other traditional cardiovascular risk factors (1,4–6). Cardiovascular mortality in dialysis patients is five times higher than in the general population (7), suggesting that uremic toxins (UT) contribute to this increased risk. These solutes are excreted by the kidneys and accumulate in the circulation and tissues when the kidneys are damaged. Indoxyl sulfate (IS) and p-cresol sulfate (PCS), are protein-bound uremic toxins derived from the action of proteolytic fermentation by colon microbes on peptide that escape digestion in the small intestine, respectively tryptophan (8) and phenylalanine/ tyrosine (9,10). Elevated levels of PCS and IS are associated with vascular injury (11,12), cardiovascular disease and mortality in patients with CKD (13–16)

Controlling the concentration of UT has therefore become a major issue in the management of patients with CKD particularly in dialysis patients. Because IS and pCS are bound to plasma proteins, they are poorly cleared by hemodialysis (HD) (17,18). The integrity of the colonic flora has a determining role on serum concentration since the concentrations of IS and PCS are not detectable in patients who had undergone colectomy(19). Recent studies indicate that intestinal microbiota were changed in dialysis patients (Vaziri 2013, Wong 2014). This can be explained by uremia and dietary changes, who are factors that cause dysbiosis and then can modulate of toxins concentrations (Vaziri 2014 high amylose Plos One). However diet influence the composition of microbiota (20). In humans the impact of diet seems to be more important than CKD in itself in modifying the microbiota (21). Diet can influence uremic toxin concentrations. Vegetarians have a decreased production of IS and pCS (22,23). Therefore, dietary modifications could be an attractive tool for modifying toxins concentration.

We conducted this study to evaluate the influence of diet on IS and pCS concentrations in HD patients.

Materials and Methods

Study design

This analysis was conducted as part as Intra Individual Evaluation of Uremic Toxin Levels in Hemodialysed Patients (EVITUPH), a monocentric prospective study open label included 75 HD

patients between 07/2015 and 09/2015 in Nephrology Service at Conception Hospital, with one year follow up (registered at ClinicalTrials.gov NCT02480699).

Study population

Eligible participants were HD patients regardless of the etiology of kidney disease for more than 3 months. Exclusion criteria was patients who received any antibiotic during the month before the inclusion. All patients provided written consent and the study was approved by an ethical comity.

Dietary intake Assessment and biological analysis

Venous blood was collected from all patients at the beginning of the middle week HD session. Serum concentrations of both uremic toxins, IS and PCS, were analyzed by High-performance liquid chromatography (HPLC) using a fluorescence detection method.

Participants' dietary intake was assessed using a seven days structured food questionnaire. Concerning this dietary questionnaire, it was proposed during a routine HD session to all patients within 15 days after inclusion. This questionnaire allowed the collection of all their food intake in quantity and quality over a period of 7 days. It was given to the patient by a dietician who explained them how to fill it in and how to evaluate the quantities with a visual aid. If necessary, family was contacted. 7 days after, the dietician checked with the patient all the data collected. If the patient had not completed the questionnaire, a new one was offered with new explanations. After two unsuccessful attempts, the patient was considered non-contributory. Food models were utilized to increase the accuracy of estimated portions, particularly protein and fiber sources. This method is considered appropriate for capturing usual intake over a one month period. Dietary data were entered into Nutrilog® 3.2 version with weekly module. A dashboard is generated and allows to visualize the distribution in protein, carbohydrate and lipid but also the nutrient intakes and by food group. If necessary, the database was implemented with patient recipes. Nutritional variables: Energy (Kcal), Protein (gr), Fat (gr), Carbohydrates (gr), Protein of animal or vegetable origin (gr), Sugars (total, gr), Saturated fatty acids (%), Polyunsaturated fatty acids (%), Soluble or insoluble fiber (gr). The protein/fiber index was calculated by dividing total protein intake (grams) by total fiber intake (grams).

Statistical analysis

Summary statistics for patients' characteristics were expressed as mean (standard deviation) for normally distributed continuous data, median (inter-quartile range [IQR]) for skewed continuous data and frequencies (percentages) for categorical data. All continuous variables were assessed for normality.

Correlations between the uremic toxins and selected dietary intake variables were assessed using spearman's correlation coefficients. In order to get rid of renal clearance of uremic toxins analyses were therefore done in anuric patient. Multivariable linear regression was performed to identify independent associations between dietary fiber, protein, the protein/fiber index and toxins after adjustment for other known predictors of toxins including, gender, age and diabetes.

Results

Patient characteristics

75 patients were included in EVITUPH protocol. Of the 75 participants selected for the study, 58 (77%) answer the first questionnaire as illustrated in a flow diagram figure 1. Of the 17 patients who did not complete the questionnaire, 2 return it within the deadline and for the 15 others, the obligation to complete the questionnaire was considered too great. Participant baseline demographics, biochemical characteristics and dietary intake are outlined in table 1 and 2. The average energy intake was $22 \pm 9,2$ kcal/kg/d : 42% carbohydrate, 18% protein and 37% lipid. Protein intake was mainly of animal origin (70 % vs 30 %) with an average of 44.6 ± 13.2 g/d of animal protein vs. 18.5 ± 7.4 g/d of vegetable protein. Daily fiber intake was on average 14.6 ± 5.2 g/d. The protein/fiber index was 4.9 ± 1.8 . Lipid intakes consisted of 23.8 ± 9.5 g/d saturated fatty acid and 8.2 ± 4.7 g/d unsaturated fatty acid.

Uremic toxins and diet

We found no relation between dietary intake and the IS and pCS concentrations (table 3). In order to extract renal clearance of uremic toxins, we focused on anuric patients. Participants' baseline clinical, anthropometric and biochemical characteristics are described in table 1 and 2. No major differences were observed at baseline excepted with BMI and during of dialysis time. IS and creatinine were higher in anuric group. pCS and serum potassium were no different. Patients in both groups reported low consumption of energy, protein and fiber rich food. Diet consumption of protein and fiber were lower in anuric group but protein/fiber index

was no different between the two groups. Potassium intake were also lower in anuric group. In the anuric population, total dietary fiber was significantly associated with serum PCS ($r = -0,59$, $p < 0.01$), but not IS. However IS was associated with soluble and insoluble fiber took separately. No significant association was observed between total protein intake and either toxin (all $p > 0.05$). The protein/fiber index was significantly correlated with both IS and PCS with respectively $r = 0.54$ and 0.52 , $p < 0.05$ (tableau 4 and figure 2). In multivariate analysis, we found an association between IS concentration and the protein/fiber index with a linear regression who were independent of other known predictors of toxin levels, including age, gender and diabetes ($p = 0.018$ [IS]).

Discussion

We demonstrate for the first time a positive correlation between IS and pCS concentration and the protein/fiber ratio in anuric dialysis patients. This correlation could not be demonstrated in the total study population (including patients with residual renal function). A negative correlation between residual renal function and IS and PCS concentrations in HD patients was reported (24) and could explain our results in the total population. In patients with residual renal function, IS and PCS are partly cleared by kidney. Measuring renal residual function or toxin concentration in urine would have been helpful to take renal clearance of toxins into account. Rossi et al (25) reported in 40 CKD patients that protein/fiber ratio was associated with IS and PCS concentration independently of renal function, diabetes and gender. In our 18 anuric patients, we demonstrated a negative correlation between pCS concentration and total fiber intake, between IS concentration and soluble or insoluble fiber intake and a positive correlation between pCS, IS and protein-fiber index. These results suggest that a high-fiber diet with a low protein-fiber ratio could lower uremic toxins concentrations in HD patients.

The effect of nutrients on uremic toxin concentrations could be explained by many mechanisms: modification of microbiota, modification of digestive transit time and impact on intestinal integrity. Increased fiber intake induces increase in microbiota mass and shifts the relative abundance of Bacteroidetes and Firmicutes (26) leading to saccharolytic fermentation. Conversely, increased protein intake induces proteolytic fermentation, nitrogen fermentation and phenol and indole formation by intestinal bacteria (8). The protein/fiber ratio could reflect the balance between saccharolytic and proteolytic fermentation. Fiber consumption accelerates digestive transit time (27). An increase in transit time increase urine phenol

excretion reflecting an increased colonic production and absorption of pCS (8,28). Finally fiber intake may play a role in restoring the integrity of the intestinal barrier (29) described as dysfunctional with disruption of epithelial tight junction in HD patients (30).

Studies of diet impact on uremic toxins concentration remain sparse. In healthy volunteers ((22) and in HD patients (23), vegetarian diet is associated with lower concentration of IS and PCS. The positive impact of vegetarian diet is due to the high fiber content and resistant starch. Resistant starch decreases fecal concentration of phenol (PCS precursor) in healthy volunteers (31). Trials on fiber-enriched diets in HD patients are rely on prebiotics. The use of soluble fiber in HD patients showed a 20 to 30 % decrease in PCS concentration without impact on IS (32,33). Resistant starch can reduce IS concentration (34,35). These discordances between effect of different type of fiber on toxins concentrations confirm that the two toxins are associated with different microbiota (36). In HD patients, PCS and IS levels are associated with increased mortality (7,37,38). Furthermore increased fiber intake by alimentation rich on fruit and vegetable is associated with lower mortality in general population (39) and in CKD patients (40DIN . In dialysis patients, Kalantar et al reported an increase in mortality if the fiber intake is lower than 15g/d (44). Hence decrease protein/fiber ratio could be a goal in this population. One of limitation of high fiber diet in HD patients is hyperkalemia risk. Low fiber intake is associated with low potassium intake perhaps consistent with current dietary counseling avoiding fruits and vegetables to control potassium levels (45). Nevertheless, serum potassium in HD patients depends on several factors other than potassium consumption. There is a weak correlation between the estimated value of potassium intakes and serum potassium in chronic dialysis patients. Additionally fruits and vegetables are not the only source of potassium (46DIN . In cohort studies, higher consumption of fruits and vegetables is associated with lower mortality in HD (49) and in peritoneal dialysis patients (50).

Our study confirms that dialysis patients have inadequate dietary energy and protein intakes as reported (51). Fiber consumption in our study is low and rather lower than those reported in the literature (35,44,52).

There are several limits in our study. The small size of the study population and particularly anuric patients restricted multiple analysis. The quantitative evaluation of the residual diuresis and / or the determination of toxins in the urine would have been useful. In addition, the food collection was carried out over 7 days. A measurement error in dietary recalls is unavoidable although efforts were made to minimise this with diet verification undertaken by a qualified

renal dietitian. The composition of the microbiota has not been studied, so we cannot conclude on the mechanism responsible for the decrease in the concentrations of uremic toxins observed.

To our knowledge, this study is the first to show the association between fibers and the protein-fiber ratio at IS and pCS concentrations in anuric HD patient. We demonstrate a negative correlation between the serum pCS level and the fiber content in gr/d. Further interventional study are warranted to determine the effectiveness of improve fiber diet in achieving clinically important decreases in IS et pCS and ultimately improvements in patient outcomes.

Bibliographie

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE [Internet]. 2016 Jul 6 [cited 2019 Dec 8];11(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934905/>
2. Meyer TW, Peattie JWT, Miller JD, Dinh DC, Recht NS, Walther JL, et al. Increasing the clearance of protein-bound solutes by addition of a sorbent to the dialysate. J Am Soc Nephrol JASN. 2007 Mar;18(3):868–74.
3. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. J Am Soc Nephrol JASN. 2006 Jul;17(7):2034–47.
4. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2005 Jun;20(6):1048–56.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004 23;351(13):1296–305.
6. USRDS [Internet]. [cited 2019 Dec 8]. Available from: <https://www.usrds.org/2015/view/>
7. Meijers BKI, Bammens B, De Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. Kidney Int. 2008 May;73(10):1174–80.
8. Evenepoel P, Meijers BKI, Bammens BRM, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. Kidney Int Suppl. 2009 Dec;(114):S12-19.
9. Gryp T, Vanholder R, Vaneechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. Toxins. 2017 29;9(2).
10. Rossi M. Indoxyl sulphate and p-cresyl sulphate: Therapeutically modifiable nephrovascular toxins | Request PDF [Internet]. ResearchGate. 2013 [cited 2020 Apr 25]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/261666802_Indoxyl_sulphate_and_p-cresyl_sulphate_Therapeutically_modifiable_nephrovascular_toxins
11. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):442–51.
12. Cerini C, Dou L, Anfosso F, Sabatier F, Moal V, Glorieux G, et al. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. Thromb Haemost. 2004 Jul;92(1):140–50.
13. Lin C-J, Wu V, Wu P-C, Wu C-J. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. PloS One. 2015;10(7):e0132589.
14. Poesen R, Viaene L, Verbeke K, Augustijns P, Bammens B, Claes K, et al. Cardiovascular disease relates to intestinal uptake of p-cresol in patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2014 Jun 9;15:87.

15. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010 Apr;25(4):1183–91.
16. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 Oct;4(10):1551–8.
17. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins--update 2009. *Semin Dial*. 2009 Aug;22(4):334–9.
18. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins*. 2018 08;10(1).
19. Aronov PA, Luo FJ-G, Plummer NS, Quan Z, Holmes S, Hostetter TH, et al. Colonic Contribution to Uremic Solutes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Sep;22(9):1769–76.
20. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559–63.
21. Poesen R, Windey K, Neven E, Kuypers D, Preter VD, Augustijns P, et al. The Influence of CKD on Colonic Microbial Metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May 1;27(5):1389–99.
22. Patel KP, Luo FJ-G, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012 Jun;7(6):982–8.
23. Kandouz S, Mohamed AS, Zheng Y, Sandeman S, Davenport A. Reduced protein bound uraemic toxins in vegetarian kidney failure patients treated by haemodiafiltration. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2016;20(4):610–7.
24. Eloot S, Biesen WV, Glorieux G, Neiryck N, Dhondt A, Vanholder R. Does the Adequacy Parameter Kt/Vurea Reflect Uremic Toxin Concentrations in Hemodialysis Patients? *PLOS ONE*. 2013 Nov 13;8(11):e76838.
25. Rossi M, Johnson DW, Xu H, Carrero JJ, Pascoe E, French C, et al. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2015 Sep;25(9):860–5.
26. Holscher HD, Caporaso JG, Hooda S, Brulc JM, Fahey GC, Swanson KS. Fiber supplementation influences phylogenetic structure and functional capacity of the human intestinal microbiome: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jan;101(1):55–64.
27. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet Lond Engl*. 1972 Dec 30;2(7792):1408–12.
28. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;9(10):577–89.

29. Vaziri ND, Liu S-M, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, et al. High Amylose Resistant Starch Diet Ameliorates Oxidative Stress, Inflammation, and Progression of Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Dec 9 [cited 2019 Nov 14];9(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260945/>
30. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2686–93.
31. Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O’Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. *Am J Clin Nutr*. 1996 May;63(5):766–72.
32. Meijers BKI, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jan 1;25(1):219–24.
33. Khosroshahi HT, Abedi B, Ghojazadeh M, Samadi A, Jouyban A. Effects of fermentable high fiber diet supplementation on gut derived and conventional nitrogenous product in patients on maintenance hemodialysis: a randomized controlled trial. *Nutr Metab*. 2019 Dec;16(1):18.
34. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Sep 5;9(9):1603–10.
35. Esgalhado M, Kemp JA, Azevedo R, Paiva BR, Stockler-Pinto MB, Dolenga CJ, et al. Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial. *Food Funct*. 2018 Dec 13;9(12):6508–16.
36. Joossens M, Faust K, Gryp T, Nguyen ATL, Wang J, Eloit S, et al. Gut microbiota dynamics and uraemic toxins: one size does not fit all. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2257.1-2260.
37. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Mar;69(6):1081–7.
38. Melamed ML, Plantinga L, Shafi T, Parekh R, Meyer TW, Hostetter TH, et al. Retained organic solutes, patient characteristics and all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis: results from the retained organic solutes and clinical outcomes (ROSCO) investigators. *BMC Nephrol*. 2013 Jun 27;14:134.
39. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2017 Nov 4;390(10107):2037–49.
40. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero J-J, Campbell KL, et al. Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017 Feb 7;12(2):272–9.

41. Huang X, Jiménez-Moleón JJ, Lindholm B, Cederholm T, Ärnlöv J, Risérus U, et al. Mediterranean Diet, Kidney Function, and Mortality in Men with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013 Sep 6;8(9):1548–55.
42. Chen X, Wei G, Jalili T, Metos J, Giri A, Cho ME, et al. The Associations of Plant Protein Intake With All-Cause Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 Mar;67(3):423–30.
43. Raj Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 Feb;81(3):300–6.
44. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2002 Jan;12(1):17–31.
45. Luis D, Zlatkis K, Comenge B, García Z, Navarro JF, Lorenzo V, et al. Dietary Quality and Adherence to Dietary Recommendations in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2016;26(3):190–5.
46. Kalantar-Zadeh K, Brown A, Chen JLT, Kamgar M, Lau W-L, Moradi H, et al. Dietary Restrictions in Dialysis Patients: Is There Anything Left to Eat? *Semin Dial*. 2015 Mar;28(2):159–68.
47. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Murali SB, Bross R, Nissenson AR, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010 Aug;56(2):338–47.
48. St-Jules D, Goldfarb D, Sevick M. Nutrient non-equivalence: Does restricting high-potassium plant foods help to prevent hyperkalemia in hemodialysis patients? *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2016 Sep;26(5):282–7.
49. Saglimbene VM, Wong G, Ruospo M, Palmer SC, Garcia-Larsen V, Natale P, et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality in Adults undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2019 Feb 7;14(2):250–60.
50. Liu X, Hu Z, Xu X, Li Z, Chen Y, Dong J. The associations of plant-based protein intake with all-cause and cardiovascular mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Mar;S0939475320300703.
51. Therrien M, Byham-Gray L, Beto J. A Review of Dietary Intake Studies in Maintenance Dialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2015 Jul 1;25(4):329–38.
52. Cupisti A, D’Alessandro C, Valeri A, Capitanini A, Meola M, Betti G, et al. Food Intake and Nutritional Status in Stable Hemodialysis Patients. *Ren Fail*. 2010 Feb 1;32(1):47–54.

Tables and figures

Characteristics	Population totale N=58 (%)	Residual renal function N=40	Anuric N=18	p
Gender H/F	37 (64) / 21 (36)	25 (62,5) / 15 (37)	12 (63) / 6 (31)	
Age (years)	65,8 ± 12,3	66,5 ± 12,6	64,4 ± 11,9	
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 4,8	24,7 ± 4,1	27,3 ± 5,6	0,048
Smoker current / past	23 (40) / 7 (12)	14 (35) / 5 (12)	9 (47) / 2 (10)	
Diabetes	19 (33)	15 (37)	4 (21)	
Coronary heart disease	23 (40)	15 (37)	8 (42)	
Peripheral vascular disease	18 (30)	14 (35)	4 (21)	
Dialysis duration (years)	5,07 ± 7,4	3,7 ± 7,4	8 ± 6,8	0,038
Vascular access Fistula / PC	33 (54) / 24 (41)	23 (58) / 17 (42)	10 (53) / 7 (37)	
Serum creatinine before dialysis session (µM)	786,7 ± 274,5	708,3 ± 232,6	956,8 ± 287,2	<0,001
Serum protein (g/l)	68,1 ± 4,8	68,1 ± 5,1	68,3 ± 4,3	
Serum albumin (g/l)	37,4 ± 3,8	37,5 ± 4,2	37,4 ± 3,2	
RA (mM)	19,5 ± 2,4	19,5 ± 2,3	19,5 ± 2,7	
Phosphorus (mM)	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,4	
Potassium (mM)	4,9 ± 0,7	5,0 ± 0,8	4,8 ± 0,4	
Uremic toxins (µmol/l)				
IS (µmol/l)	110,1 ± 52,1	91,5 ± 43,0	150,5 ± 49,4	<0,001
PCS (µmol/l)	139,6 ± 90,2	146,0 ± 97,3	125,8 ± 76,5	

Table 1: Clinical-biological characteristics of the population who responded to the first questionnaire and depend of diuresis.

Data presented as mean ± standard deviation [25%-75%] or median (%). P is calculated according to t test between anuric patients and those with retained diuresis. M/F : Male/Female, BMI : body mass index, PC : permanent catheter, RA: alkaline reserve, IS: indoxyl sulfat, PCS: p-cresyl sulfat.

	Population N=58	Residual renal function N=40	Anuric N=18	p
Energy (kcal/kg/j)	21,9 ± 9,2	23,7 ± 9,5	18 ± 7,4	0,029
Protein (g/kg/j)	0,95 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,78 ± 0,3	0,005
Carbohydrates (g/kg/j)	2,3 ± 1,1	2,5 ± 1,1	1,9 ± 0,8	
Fat (g/kg/j)	0,92 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,7 ± 0,4	
Carbohydrates / Protein / Fat (%)	42 / 18 / 37	42/ 18 / 37	42 / 18 / 37	
<u>Protein :</u>				
Animal protein (g/d)	44,6 ± 13	46,9 ± 14,7	39,6 ± 6,9	0,048
Plant protein (g/d)	18,5 ± 7,4	19,0 ± 7,0	17,3 ± 8,1	
<u>Carbohydrates :</u>				
Carbohydrate (g/j)	57,2 ± 25,3	59,9 ± 25,7	51,4 ± 24,0	
Starch (g/d)	76,6 ± 32,0	78,1 ± 31,0	73,2 ± 34,7	
Fiber (g/d) :	14,6 ± 5,2	15,7 ± 5,4	12,6 ± 4,7	0,039
Soluble fiber (g/d)	1,2 ± 1,0	2,1 ± 1,1	1,8 ± 1,1	
Insoluble fiber (g/d)	7,0 ± 3,7	7,1 ± 3,3	6,7 ± 4,4	
<u>Protein / fiber index</u>	4,9 ± 1,8	4,8 ± 1,7	5,2 ± 2,1	
<u>Fat :</u>				
Saturated fat (g/d)	23,8 ± 9,5	25,2 ± 9,5	20,7 ± 8,8	
Insaturated fat (g/d)	8,2 ± 4,7	8,3 ± 3,8	7,9 ± 6,4	
Potassium (g/d)	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,7	1,9 ± 0,5	0,04

Tableau 2 : Dietary intake of macronutrients. Data is presented as the mean ± SD, median (inter-quartile range) or number (%). P is calculated according to t test between anuric patients and those with retained diuresis.

	Indoxyl sulfate		p-cresyl sulfate	
	r	p	r	p
Protein (g/kg/d)	-0,31	0,016*	0,04	0,78
Fiber (g/kg/d)	-0,24	0,07	-0,11	0,43
Fiber (g/d)	-0,064	0,63	-0,123	0,38
Starch (g/d)	0,01	0,99	-0,22	0,10
Protein / fiber index	0,045	0,74	0,13	0,35

Tableau 3 Correlation between indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate and dietary components protein, fiber intake. Protein/fiber index is the ratio of total protein to total fiber. a Data square root transformed prior to spearman's correlation *=p<0,05

	Indoxyl sulfate		p-cresyl sulfate	
	r	p	r	p
Protein (g/kg/d)	-0,21	0,41	-0,15	0,56
Fiber (g/d)	-0,38	0,12	-0,59*	0,01
Soluble Fiber (g/d)	-0,56	0,02*	-0,22	0,39
Insoluble fiber (g/d)	-0,52	0,03*	-0,32	0,20
Starch (g/d)	-0,08	0,75	-0,38	0,13
Protien / fiber index	0,54	0,02*	0,52	0,03*

Tableau 4: Correlation between indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate and dietary components of energy, protein, fiber intake in anuric population (N=18). Protein-fiber index is the ratio of total protein to total fiber. a Data square root transformed prior to spearman's correlation *=p<0,05

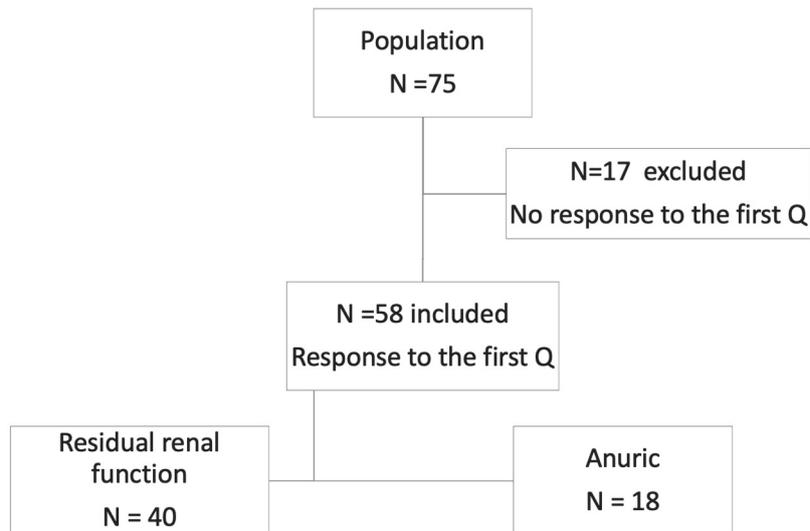


Figure 1 : Flow diagram. Q = food questionnaire

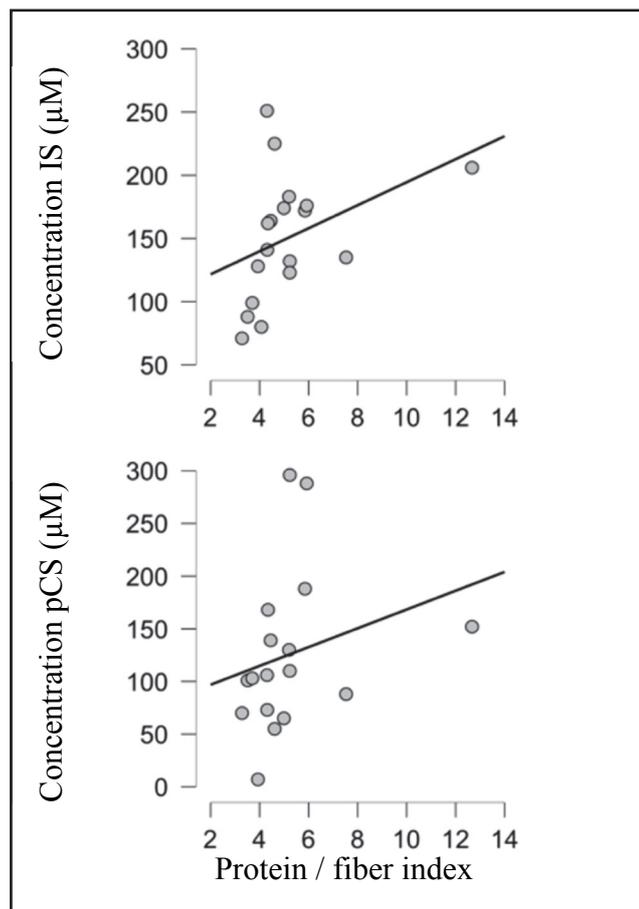


Figure 2 : Correlation between indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate and protein/fiber index in anuric population (N=18). Protein-fiber index is the ratio of total protein to total fiber. a Data square root transformed prior to spearman's correlation $*=p<0,05$. IS : indoxyl sulfate, PCS : p-cresyl sulfate.

Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire. Les multiples fonctions du rein sont altérées (1). Dès le stade le plus précoce, la MRC est un facteur de risque cardiovasculaire et ce indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, des facteurs économiques et des autres facteurs de risque cardiovasculaire (2–5). La diminution progressive de la fonction rénale induit une altération de la qualité de vie (6) et de la survie de ces patients (7). Le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur est défaillant et induit une accumulation des produits de dégradation du métabolisme azoté et d'un ensemble de soluté appelés les toxines urémiques. Plus de 90 toxines sont référencées à ce jour, caractérisées par leurs structures et leurs origines. Elles sont classées en trois groupes (8) : les toxines hydrosolubles, de bas poids moléculaire (poids moléculaire inférieur à 500 Da), les moyennes molécules (poids moléculaire supérieur à 500 Da), et les toxines liées aux protéines telles que le p-crésyl sulfate (pCS) et l'indoxyl sulfate (IS). L'accumulation de ces toxines urémiques dans l'insuffisance rénale est précoce (9).

1. Le colon : lieu de formation des toxines urémiques liés aux protéines.

Certaines toxines urémiques liées aux protéines sont générées au sein du tube digestif suite au métabolisme des acides aminés par les bactéries de la flore commensale colique également appelées microbiote. La digestion des aliments ingérés s'effectue grâce à l'action de nombreuses enzymes telles que les protéases et tryptophanases exprimées uniquement dans le génome de ces bactéries (10). C'est au cours de la fermentation que ces bactéries intestinales dégradent les acides aminés en phénols ou en indoles. Les phénols dont le chef de file est le pCS sont produits principalement par les bactéries anaérobies du colon distale (comme par exemple le *Clostridium bartletti*, le *Clostridium butyricum*, et le *Clostridium perfringens*) à partir du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine (11). Les indoles dont le principal représentant est l'IS sont issus du métabolisme du tryptophane (12,13). L'intégrité de la flore colique a un rôle déterminant sur les taux sériques des toxines urémiques notamment en ce qui concerne l'IS et le pCS. Il a été observé que les taux de ces deux toxines, étaient indosables chez les patients n'ayant plus de colon (14). De manière similaire, la

concentration plasmatique de pCS est indétectable chez les souris dépourvues de flore digestive (15).

2. L'accumulation des toxines urémiques dans l'insuffisance rénale : mécanisme multifactoriel.

L'accumulation des toxines urémiques n'est pas liée uniquement à la perte de la fonction rénale mais également à la dysbiose observée chez les patients insuffisants rénaux. De récentes études ont montré une différence qualitative et quantitative du microbiote intestinale chez des patients porteurs d'une insuffisance rénale comparativement aux personnes saines. On observe un déséquilibre entre les différentes bactéries commensales en faveur des bactéries aérobies (16) et protéolytiques impliquées dans le métabolisme de l'urée (productrice d'uréase), des indoles et des phénols (17). Cependant l'insuffisance rénale n'est pas le seul facteur modifiant la flore digestive, l'alimentation influence également sa composition (18). De manière intéressante, Poesen et al ont analysé et comparé le microbiote des patients hémodialysés chroniques avec le microbiote d'adultes sains non appareillés, d'adultes sains appareillés sur l'âge et d'adultes sains de leur entourage (vivant sous le même toit). Par rapport aux sujets sains non appareillés et appareillés, le microbiote des patients hémodialysés est différent. Le microbiote des patients hémodialysés est en revanche très similaire de celui des sujets contrôles vivant sous le même toit (ayant une alimentation équivalente). Chez l'homme, il semble que l'impact de l'alimentation soit plus important que l'insuffisance rénale en soit dans les modifications du microbiote (19). De plus, il a été observé une influence des mesures diététiques spécifiques telles que la restriction en aliments riches en potassium (fruits et certains légumes verts) sur les concentrations des toxines urémiques des patients insuffisants rénaux (20).

Il existe une relation bidirectionnelle entre le rein et l'intestin surnommée l'axe rein-intestin. L'accumulation d'urée entraîne une modification significative du microbiote en augmentant le nombre de bactéries responsables de son métabolisme et en conséquence une augmentation du pH intestinale. La dysbiose qui en résulte engendre une production accrue de toxines urémiques s'accumulant du fait de l'insuffisance rénale aggravant ce déséquilibre (10,21).

3. Rôle des toxines urémiques dans les maladies cardiovasculaires.

La mortalité cardiovasculaire des patients dialysés est cinq fois plus élevée que dans la population générale. Les concentrations élevées de pCS (22,23) et d'IS sont associées à l'augmentation de la mortalité chez les patients hémodialysés (24). Les taux élevés de pCS (25,26) et d'IS (27) augmentent le risque d'événement cardiovasculaire. Ces molécules jouent un rôle clef dans la dysfonction endothéliale observée chez ces patients (28,29).

4. Méthodes de contrôle des toxines urémiques : optimiser leur élimination, diminuer leur formation.

Dans la population de patients hémodialysés, du fait de leur liaison aux protéines, seul la fraction libre (environ 30%) des toxines urémiques diffuse librement à travers la membrane de dialyse, entraînant une mauvaise élimination des toxines liées aux protéines par les méthodes d'hémodialyse conventionnelle (30,31). La qualité d'épuration de ces toxines n'est pas modifiée par le type de membrane (notamment en augmentant la taille des pores) (32). Il a été observé une légère amélioration de la clairance de ces toxines en rajoutant de la convection à la technique conventionnelle de diffusion (hémofiltration ou hémodiafiltration) (33,34). L'augmentation de la fréquence des séances d'hémodialyse à cinq jours par semaine au lieu de trois a également été proposée (35).

La diminution de l'élimination urinaire par la perte progressive de la fonction rénale résiduelle et les difficultés d'épuration par la dialyse des toxines urémiques nécessite l'étude de nouvelles cibles thérapeutiques. Du fait de son rôle central dans leur production, le microbiote est une piste intéressante. Cependant dans cette population de patients insuffisants rénaux peu d'études ont permis de mettre en évidence un effet bénéfique des mesures visant à modifier le microbiote telles que les prébiotiques (aliments non digérables permettant la sélection d'un microbiote), les probiotiques (micro-organismes vivants du tube digestif) ou la combinaison des deux méthodes (symbiotique). Mafra et al résumant les différentes études et leurs résultats contradictoires dans une revue de 2019 (36). Le recours à des molécules absorbantes telles que l'AST-120 a été également proposé. L'utilisation d'AST-120 permet une diminution des taux de toxines chez des patients hémodialysés (37,38). Cependant pour le moment les essais thérapeutiques EPPIC 1 et 2 effectués chez des patients avec une MRC (entre le stade

3b et 5) n'ont pas mis en évidence d'effet de cette molécule sur la progression de la maladie rénale chronique. Ces études ne décrivaient pas l'effet de l'AST-120 sur les taux de toxines (39).

La modification du régime alimentaire semble être une piste prometteuse, le déterminant principal du métabolisme des bactéries de la flore digestive se trouvant dans les ingestats notamment dans la part glucidique et azotée des nutriments (40). Il a déjà été montré une production d'indoles diminuée chez les végétariens comparativement aux personnes ayant une alimentation non limitée en substance carnée (41). A l'inverse, le régime riche en protéines augmente la concentration de certaines toxines urémiques telles que l'IS (42). Le régime riche en fibres a déjà été montré comme pouvant diminuer les taux circulants d'IS et de pCS chez les patients hémodialysés (43,44).

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les liens entre l'alimentation des individus, et les taux sériques de deux toxines urémiques pour lesquelles l'alimentation semble avoir un impact : l'indoxyl sulfate (IS) et le p crésyl sulfate (pCS) dans une population de patients en hémodialyse chronique. Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'effet de l'alimentation sur les concentrations de ces toxines dans la sous population de patients hémodialysés chroniques anuriques.

Matériels et méthodes

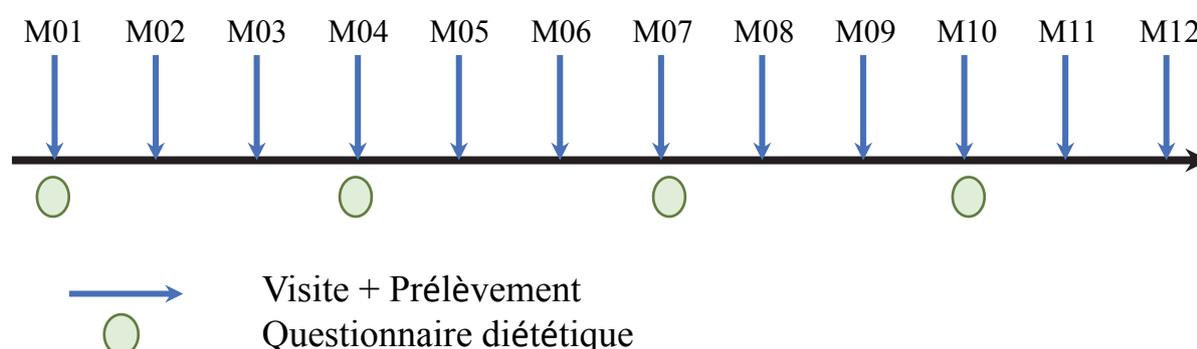
1. Patients et protocole

Il s'agit de l'analyse de la première enquête alimentaire réalisée au sein du protocole EVITUPH, Intra Individual Evaluation of Uremic Toxin Levels in Hemodialysed Patients (clinical trials NCT02480699). EVITUPH était une étude monocentrique ouverte sur 75 patients hémodialysés inclus entre 07/2015 et 09/2015 avec un suivi de 1 an dans le Centre de Néphrologie et de Transplantation Rénale de l'Hôpital de la Conception, CHU de Marseille. EVITUPH a été conçu pour analyser les variations des concentrations de trois toxines urémiques (IS, PCS et IAA) sur 1 an. Les critères d'inclusion étaient des patients hémodialysés quelque soit l'étiologie de leur insuffisance rénale depuis plus de 3 mois, un âge supérieur à 18 ans, le fait d'être affilié au régime de Sécurité Sociale, acceptant de participer à l'étude et de signer un consentement. A

l'inclusion les patients ne devaient pas avoir reçu d'antibiothérapie depuis au moins 1 mois. Les critères de non-inclusion étaient les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes privées de liberté, les patients porteurs d'une infection virale répliquante (VHC, VIH).

L'étude EVITUPH comprenait un dosage mensuel des toxines urémiques associé à un questionnaire alimentaire tous les 3 mois (soit 4 questionnaires au total sur 1 an) afin d'étudier l'impact des variations saisonnières de l'alimentation sur les concentrations des toxines urémiques. Les concentrations de l'IS, du pCS et de l'IAA ont été dosées une fois par mois en début de mois sur la séance de milieu de semaine, en même temps que le bilan de routine mensuel de surveillance des patients. Concernant le questionnaire alimentaire, il était proposé lors d'une séance d'hémodialyse à tous les patients dans les 15 jours suivant le prélèvement mensuel et ce tous les 3 mois. Ce questionnaire permettait le recueil de l'ensemble de leurs apports alimentaires en quantité et en qualité sur une période de 7 jours. Il était remis au patient par une diététicienne qui leur expliquait comment le remplir et comment évaluer les quantités avec une aide visuelle. Au besoin la famille pouvait être contactée. La diététicienne revenait au bout des 7 jours pour vérifier l'exhaustivité des données avec le patient, recueillir les recettes en cas de préparations complexes. Si le patient n'avait pas rempli le questionnaire à 7 jours, un nouveau questionnaire lui était proposé avec de nouvelles explications. Après deux essais infructueux, le patient était considéré comme non contributif pour le questionnaire alimentaire.

Le recueil des données et des questionnaires était arrêté en cas de transplantation rénale, du décès du patient ou en cas de changement de centre.



2. Données clinico-biologiques

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies de manière mensuelle. Les questionnaires étaient récupérés tous les 3 mois. Le dosage des toxines urémiques a été fait par HPLC (High-performance liquid chromatography) à partir du sérum du patient.

Les données du questionnaire alimentaire ont été rentrées dans la base de données Nutrilog® version 3.2 avec le module bilan semainier. Ce module permet d'évaluer avec précision les apports énergétiques. Un tableau de bord est généré et permet de visualiser la répartition en protéine, glucide et lipide mais aussi les apports en nutriments et par groupe alimentaire. La base de données était implémentée si besoin des recettes des patients pour juger au mieux de leurs apports nutritionnels. Variables nutritionnelles : Énergie (V.C.T. : Kcal), Protides (gr), Lipides (gr), Glucides (gr), Consommation en Protéine d'origine animal ou végétale (gr), Sucres (total, gr), Acides gras saturés (%), acides gras mono-insaturés (%), acides gras poly-insaturés (%), fibres solubles et insolubles (gr).

3. Données et statistiques

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé puisqu'il n'existait aucune donnée dans la littérature. Il a été prévu d'inclure 75 patients hémodialysés. Ce nombre a été déterminé par le fait de disposer d'un effectif global supérieur à celui présenté par les études portant sur le thème des modifications des taux de toxines urémiques (qui incluent au maximum 40 patients), et par le fait d'obtenir des effectifs intéressants pour répondre aux objectifs secondaires portant sur des sous-groupes d'individus, notamment les patients anuriques. Nous avons prévu que la mortalité chez ces patients sur 12 mois serait de 25% et environ 5% des individus bénéficieraient d'une transplantation rénale. Cette étude a été soumise à l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée I qui a donné un avis délibératif favorable le 31/03/2015, et à l'autorité compétente, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé qui a donné une autorisation le 24/04/2015. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels statistiques SAS (V.9.13), SPSS (V.17). Le seuil de significativité des tests sera fixé à 0.05. Les variables qualitatives seront exprimées en termes d'effectifs et de pourcentage ; les variables quantitatives analysées à l'aide de paramètres usuels de position (médiane, moyenne) et de dispersion (écart-type, étendue), après évaluation de la normalité de la distribution des données quantitatives par le

test de Shapiro-Wilks. Pour répondre à l'objectif principal, la corrélation entre l'alimentation et le dosage de chacune des 3 toxines (IS, pCS et IAA) est testée à l'aide d'un modèle de spearman.

Pour répondre aux objectifs secondaires, comprenant l'étude des liens entre l'apport en fibre et du ratio protéine/fibre avec la concentration de chacune des deux toxines (IS et pCS) chez le patient anurique ainsi que la corrélation entre les différents ingestats d'intérêts, il sera utilisé un modèle de spearman. Les résultats seront présentés sous la forme de coefficients. La même procédure sera réalisée pour les autres paramètres à tester. Un modèle mixte linéaire généralisé sera également testé pour chacune des deux toxines avec ajustement sur les différents facteurs, et prise en compte de certaines co-variables sociodémographiques (âge, sexe) et autres variables cliniques d'intérêt.

Résultats

1. Analyse de la population incluse totale

a) Caractéristiques clinico-biologiques

75 patients hémodialysés chroniques au sein du service d'hémodialyse de l'Hôpital de la Conception à Marseille ont été inclus dans l'étude EVITUPH. Sur ces 75 patients, 58 patients ont répondu au 1^{er} questionnaire, 46 au questionnaire n°2, 42 au questionnaire n°3 et 32 au questionnaire n°4. Seuls 30 patients ont rempli les 4 questionnaires. Nous nous sommes focalisés pour ce travail sur le premier questionnaire afin d'éviter l'interférence de la prise d'antibiotiques sur les taux de toxines (pouvant interférer sur la composition du microbiote). Sur les 17 patients qui n'ont pas rempli le questionnaire, 2 l'ont rempli ultérieurement. Sur les 15 autres, la contrainte du recueil alimentaire a été jugé trop importante. Sur les 75 patients, 8 patients sont décédés au cours du suivi, 9 ont bénéficié d'une transplantation rénale et 3 ont changé de centre.

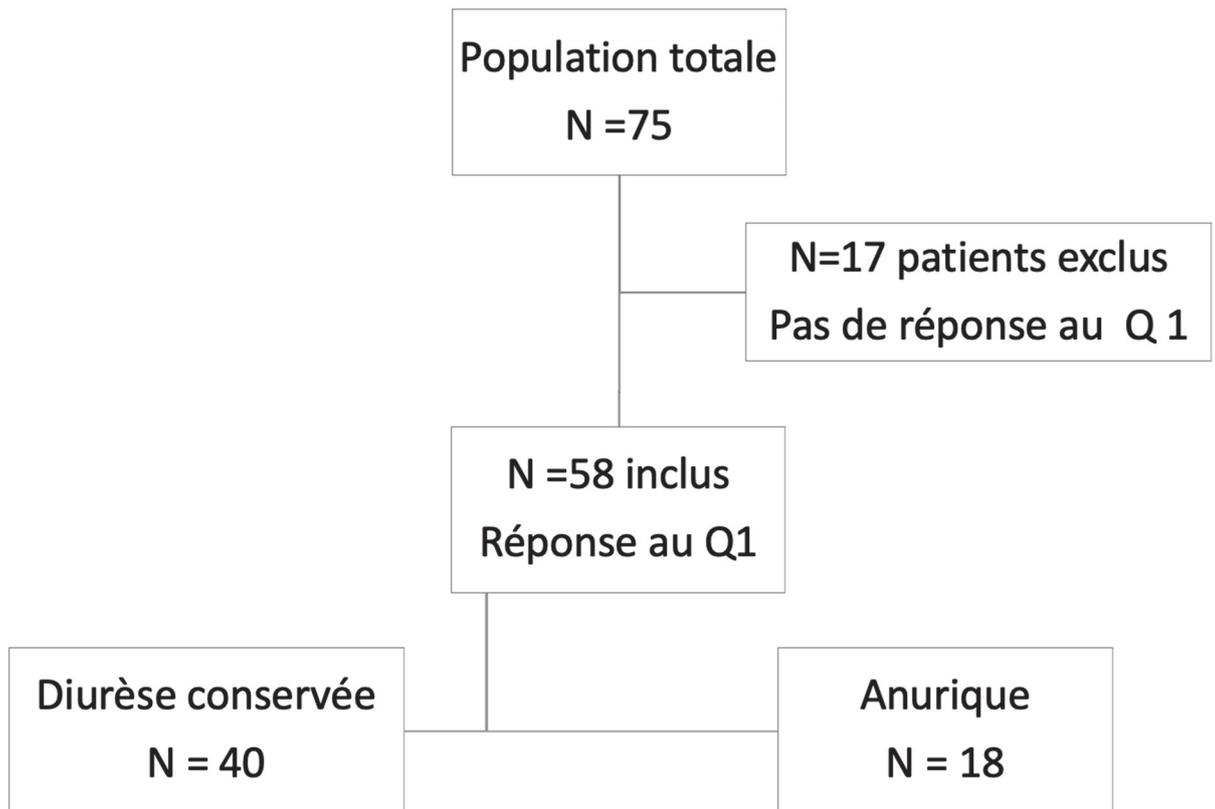


Figure 1 : Flow chart

Les caractéristiques clinico-biologiques des 58 patients inclus sont décrites dans le tableau 1. La population était majoritairement des hommes (64%), âgés de $65,8 \pm 12,3$ ans (24 à 84 ans). Tous les patients étaient dialysés chroniques, depuis en moyenne $5,07 \pm 7,4$ ans. 40 patients (69%) avaient une diurèse résiduelle et 18 patients (31%) étaient anuriques. 54 % des patients dialysaient sur une fistule artério veineuse.

L'analyse du premier questionnaire alimentaire est résumée dans le tableau 2. Leur apport calorique était en moyenne de 1484 ± 443 kcal/j soit $22 \pm 9,2$ kcal/kg/j. Leur apport venait pour 42% d'apport sous forme de glucide, 18% sous forme de protide et 37% de lipide, ce qui correspondait à $2,3 \pm 1,1$ g/kg/j de glucide, $0,95 \pm 0,3$ g/kg/j de protide et $0,92 \pm 0,4$ g/kg/j de lipide. La consommation protéique était majoritairement d'origine animale avec en moyenne $44,6 \pm 13,2$ g/j de protéine animale vs $18,5 \pm 7,4$ g/j de protéine d'origine végétale. Concernant les glucides : l'apport en fibre journalier était en moyenne de $14,6 \pm 5,2$ g/j, en amidon de $76,5 \pm 32$ g/j et l'apport en sucre était de $57,2 \pm 25,3$ g/j. L'index protéine/fibre était de $4,9 \pm 1,8$. Les apports lipidiques étaient composés de $23,8 \pm 9,5$ g/j d'acide gras saturé et $8,2 \pm 4,7$ g/j d'acide gras insaturé.

Caractéristiques	Population totale N=58 (%)	Diurèse conservée N=40	Anurique N=18	p
Genre H/F	37 (64) / 21 (36)	25 (62,5) / 15 (37)	12 (63) / 6 (31)	
Age (années)	65,8 ± 12,3	66,5 ± 12,6	64,4 ± 11,9	
Poids (kg)	72,1 ± 16,5	69,5 ± 16,4	78,0 ± 15,8	0,071
Taille (cm)	167,5 ± 9,7	166,9 ± 11,0	169 ± 6,0	
IMC (kg/m ²)	25,5 ± 4,8	24,7 ± 4,1	27,3 ± 5,6	0,048
Tabagisme actif / sevré	23 (40) / 7 (12)	14 (35) / 5 (12)	9 (47) / 2 (10)	
Diabète	19 (33)	15 (37)	4 (21)	
Coronaropathie	23 (40)	15 (37)	8 (42)	
AOMI	18 (30)	14 (35)	4 (21)	
Durée depuis la mise en dialyse (années)	5,07 ± 7,4	3,7 ± 7,4	8 ± 6,8	0,038
Type d'abord vasculaire FAV/ Kt	33 (54) / 24 (41)	23 (58) / 17 (42)	10 (53) / 7 (37)	
Créatinine avant séance (μM)	786,7 ± 274,5	708,3 ± 232,6	956,8 ± 287,2	<0,001
Protide (g/l)	68,1 ± 4,8	68,1 ± 5,1	68,3 ± 4,3	
Albumine (g/l)	37,4 ± 3,8	37,5 ± 4,2	37,4 ± 3,2	
RA (mM)	19,5 ± 2,4	19,5 ± 2,3	19,5 ± 2,7	
Phosphore (mM)	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,4	
Kaliémie (mM)	4,9 ± 0,7	5,0 ± 0,8	4,8 ± 0,4	
Toxines Urémiques (μmol/l)				
IS (μmol/l)	110,1 ± 52,1	91,5 ± 43,0	150,5 ± 49,4	<0,001
PCS (μmol/l)	139,6 ± 90,2	146,0 ± 97,3	125,8 ± 76,5	

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques de la population ayant répondu au premier questionnaire et en fonction de la diurèse.

Données présentées en moyenne +/- écart type [25%-75%] ou médiane (%). P est calculé selon t test entre les patients anuriques et ceux à diurèse conservée. H/F : Homme/ Femme, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, FAV : fistule artério-veineuse, Kt : cathéter, RA : réserve alcaline, IS : indoxyl sulfate, PCS : p-crésyl sulfate.

	Population totale N=58	Diurèse conservée N=40	Anurique N=18	p
Énergie (kcal/j)	1484 ± 443	1547,9 ± 442,2	1344 ± 424,8	
Énergie (kcal/kg/j)	21,9 ± 9,2	23,7 ± 9,5	18 ± 7,4	0,029
Protide (g/kg/j)	0,95 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,78 ± 0,3	0,005
Glucides (g/kg/j)	2,3 ± 1,1	2,5 ± 1,1	1,9 ± 0,8	
Lipides (g/kg/j)	0,92 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,7 ± 0,4	
Glucides / Protide / Lipide (%)	42 / 18 / 37	42/ 18 / 37	42 / 18 / 37	
<u>Protéine :</u>				
Protéine animale (g/j)	44,6 ± 13	46,9 ± 14,7	39,6 ± 6,9	0,048
Protéine végétale (g/j)	18,5 ± 7,4	19,0 ± 7,0	17,3 ± 8,1	
<u>Glucide :</u>				
Sucre (g/j)	57,2 ± 25,3	59,9 ± 25,7	51,4 ± 24,0	
Amidon (g/j)	76,6 ± 32,0	78,1 ± 31,0	73,2 ± 34,7	
Fibre (g/j)	14,6 ± 5,2	15,7 ± 5,4	12,6 ± 4,7	0,039
Fibre soluble (g/j)	1,2 ± 1,0	2,1 ± 1,1	1,8 ± 1,1	
Fibre insoluble (g/j)	7,0 ± 3,7	7,1 ± 3,3	6,7 ± 4,4	
<u>Index protéine/fibre</u>	4,9 ± 1,8	4,8 ± 1,7	5,2 ± 2,1	
<u>Lipide :</u>				
Acide gras saturé (g/j)	23,8 ± 9,5	25,2 ± 9,5	20,7 ± 8,8	
Acide gras insaturé (g/j)	8,2 ± 4,7	8,3 ± 3,8	7,9 ± 6,4	
Apports en potassium (g/j)	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,7	1,9 ± 0,5	0,04

Tableau 2 : Caractéristiques des ingestats suite au premier questionnaire alimentaire dans la population totale et en fonction de la diurèse. Données en moyenne ± écart type [25%-75%] ou nombre (%). p est calculé selon t test entre les patients anuriques et ceux à diurèse conservée. IS : indoxyl sulfate, PCS : p-crésyl sulfate.

b) Corrélation entre les toxines urémiques et les ingestats

Il n'y avait pas de corrélation significative entre les fibres ainsi que le ratio protéine/fibre et le taux d'IS et de pCS dans la population totale (tableau 3). Il existe une tendance ($p=0,07$) avec une faible corrélation négative entre l'apport en fibre (en g/kg/j) et les concentrations d'IS.

	Indoxyl sulfate		p-crésyl sulfate	
	r	p	r	p
Énergie (kcal/kg/j)	-0,20	0,13	-0,15	0,27
Protéine (g/kg/j)	-0,31	0,016*	0,04	0,78
Fibre (g/kg/j)	-0,24	0,07	-0,11	0,43
Fibre (g/j)	-0,064	0,63	-0,123	0,38
Amidon (g/j)	0,01	0,99	-0,22	0,10
Index protéine / fibre	0,045	0,74	0,13	0,35

Tableau 3 Corrélation selon Spearman des ingestats avec les concentrations des toxines urémiques.

r = coefficient de corrélation selon Spearman. *= $p<0,05$

c) Corrélation entre le ratio protéine / fibre et les différents ingestats.

Comme attendu, l'analyse du ratio protéine/fibre (tableau 4) retrouve une corrélation négative avec l'apport en fibre ($r=-0,76$, $p<0,001$) notamment en amidon et également avec l'apport en potassium et en protéine d'origine végétale. Il existe une corrélation positive avec l'apport en protéine d'origine animale. L'apport en potassium est corrélé positivement à l'apport en fibre ($r=0,72$, $p<0,001$). Il est faiblement corrélé à la kaliémie ($r=0,34$, $p=0,01$).

	Ratio protéine/fibre	
	r	p
Énergie (kcal/kg/j)	-0,39	0,003*
Protéine (g/kg/j)	-0,029	0,83
Protéine animal(g/j)	0,53	<0,001*
Protéine végétale (g/j)	-0,60	<0,001*
Fibre (g/j)	-0,76	<0,001*
Amidon (g/j)	-0,50	<0,001*
Kaliémie (mM)	-0,38	0,003*
Apports potassiques (g/j)	-0,37	0,004*

Tableau 4 : Corrélations entre le ratio protéine/fibre et l'apport en potassium avec les différents ingestats dans la population totale. r = Coefficient de corrélation selon Spearman. *=p<0,05.

2. Analyse en sous-groupe : les patients anuriques

a) Caractéristiques clinico-biologiques

Devant l'absence de corrélation entre les apports alimentaires et les taux de toxines, nous avons décidé de nous concentrer sur les patients anuriques pour s'améliorer de l'élimination rénale des toxines du fait d'une diurèse résiduelle. Nous avons divisé notre population en 2 : 40 patients avec une diurèse résiduelle et 18 patients anuriques.

Les données cliniques, biologiques et alimentaires de ces deux groupes sont résumées dans le tableau 1. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients anuriques et non anuriques concernant l'âge, le sexe (prédominance masculine dans les deux groupes), le poids et les comorbidités cardiovasculaires. Cependant les groupes étaient différents sur leurs caractéristiques morphologiques telle que l'IMC. Les patients anuriques avaient en moyenne passé plus de temps en dialyse.

De manière logique les patients anuriques avaient une créatinémie au branchement plus importante, ainsi que des taux d'IS plus élevés. Par contre les kaliémies ainsi que les taux de pCS n'étaient pas significativement différents. Concernant les ingestats (tableau 2) rapportés

au poids, les apports énergétiques ainsi que les apports protéiques notamment les protéines animales étaient inférieures chez les patients anuriques comparativement aux patients ayant une diurèse conservée. En revanche, les apports en glucide et en lipide ne différaient pas. Leur consommation en fibres était moindre sans que le rapport protéine/fibre ne soit différent. Les apports potassiques étaient aussi plus faibles chez les patients anuriques.

b) Corrélation entre toxines urémiques et apports alimentaires dans la population de patients anuriques.

Dans cette population où les taux d'IS et de pCS dépendent principalement des apports alimentaires, nous avons analysé les corrélations entre les taux de nos deux toxines d'intérêts et les ingestats déclarés. Nous mettons en évidence une corrélation négative entre les taux de pCS et la consommation de fibres (en g/j) et une corrélation positive avec le rapport protéine/fibre. De manière similaire, les taux d'IS sont corrélés positivement avec le rapport protéine/fibre (tableau 5).

En régression linéaire en prenant en compte les facteurs de confusion potentielles sur les concentrations des toxines urémiques (l'âge, le sexe, le diabète) il existe une association significative ($p=0,018$) entre le ratio protéine/fibre et l'IS. Cette donnée n'est pas retrouvée avec le pCS.

	Indoxyl sulfate		p-crésyl sulfate	
	r	p	r	p
Énergie (kcal/kg/j)	-0,27	0,27	-0,34	0,17
Protéine (g/kg/j)	-0,21	0,41	-0,15	0,56
Fibre (g/j)	-0,38	0,12	-0,59*	0,01
Fibre soluble (g/j)	-0,56	0,02*	-0,22	0,39
Fibre insoluble (g/j)	-0,52	0,03*	-0,32	0,20
Amidon (g/j)	-0,08	0,75	-0,38	0,13
Index protéine / fibre	0,54	0,02*	0,52	0,03*

Tableau 5 : Tableau de corrélation entre indoxyl sulfate, p-crésyl sulfate et l'acide indole acétique et les ingestats évaluées suite au premier questionnaire alimentaire chez les patients anuriques. N=18. Coefficient de corrélation selon Spearman *= $p<0,05$

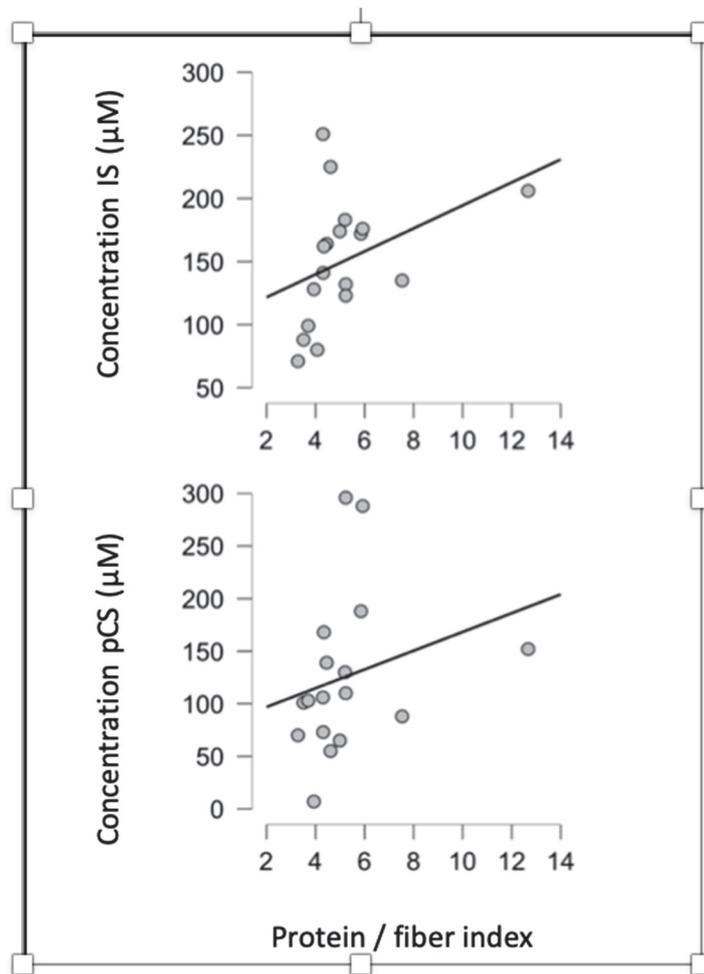


Figure 2 : Corrélation entre les toxines urémiques et le ratio protéine/fibre des ingestats suite au premier questionnaire alimentaire chez les patients anuriques.

Discussion

L'espérance de vie des patients en dialyse est inférieure à celle de la population générale et ce indépendamment de l'âge et du sexe. La mortalité de 10 à 20 % par an de ces patients est principalement liée aux complications cardiovasculaires. Les recherches actuelles sur la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale s'intéressent particulièrement à l'optimisation des techniques d'épuration des toxines urémiques. En théorie, le contrôle de la production de ces toxines pourrait réduire leur accumulation et améliorer ainsi le pronostic de ces patients. Cette étude avait pour but d'identifier des facteurs alimentaires susceptibles de pouvoir moduler les taux de toxines urémiques. Nous avons pu mettre en évidence une corrélation négative entre les concentrations sériques de pCS et la teneur en fibres en gr/j. Nous avons également mis en évidence une corrélation positive pour les concentrations d'IS et de pCS et le ratio protéine/fibre chez le patient anurique dialysé chronique.

1. Rôle de la fonction rénale résiduelle

Nous n'avons pu montrer de corrélation entre les ingestats et la concentration des toxines urémiques dans la population totale de notre étude. Ce résultat est probablement lié au fait que 70% de la population étudiée (N=40) avait une fonction rénale résiduelle. La diurèse résiduelle étant l'un des témoins du maintien de la clairance rénale des toxines urémiques, l'effet de l'alimentation dans notre cohorte peut donc être masqué par l'élimination urinaire persistante chez ces patients. L'association entre la concentration de certaines toxines urémiques et la diurèse a déjà été montrée par Eloot et al. où il observe chez 71 patients hémodialysés une association entre les concentrations de pCS et d'IS et la diurèse résiduelle (45). Le maintien de la diurèse résiduelle est principalement associé dans cette population à un meilleur contrôle glycémique, tensionnel et diminue le risque d'hypotension per-dialytique (46). Une diurèse résiduelle est associée à une meilleure survie ; dans l'étude CHOICE (47) les patients dialysés ayant une diurèse résiduelle ont une diminution de la mortalité de l'ordre de 30%. Le rôle d'une élimination plus importante des toxines urémiques via les urines ne peut être exclu.

2. Lien entre l'alimentation et les toxines urémiques : rôle du microbiote

La prise en charge diététique est centrale chez les patients hémodialysés dans la prévention de la dénutrition, du risque d'hyperkaliémie, d'hyperphosphatémie et d'acidose. L'alimentation joue également un rôle dans l'équilibre du microbiote (18), à l'origine de la production des toxines liées aux protéines. Patel et al (41) comparent les concentrations d'IS et de pCS de volontaires sains végétariens à des volontaires sains sans restriction alimentaire. Ils observent des taux d'IS et de pCS urinaires plus faibles chez les personnes végétariennes (témoignant d'une baisse de leur production). Ces données ont été confirmées dans une étude de 2016 chez des patients dialysés (48). Sur un sous-groupe de 16 patients hémodialysés végétariens les taux d'IS et de PCS étaient plus faibles comparativement au reste de la cohorte. De plus, en régression multivariée, les taux d'IS étaient corrélés dans la population totale (131 patients) au fait d'être végétarien de manière indépendante à la fonction rénale résiduelle. Cependant dans le groupe de patients végétariens, la fonction rénale résiduelle était de 0 à 1.1ml/min. Pour comprendre l'impact du régime végétarien sur les taux de toxines, l'apport plus important de fibres et un plus faible apport protéique sont avancés. Cette approche thérapeutique pourrait être intéressante mais semble complexe chez le patient hémodialysé où les recommandations concernant les apports protéiques sont de 1.2g/kg/j. Cependant on peut retenir qu'une alimentation riche en fibres est une option thérapeutique envisageable.

3. Les fibres comme outil thérapeutique

a) Dans l'alimentation

1. Le rôle sur le microbiote

Les bactéries commensales, comme les cellules épithéliales intestinales utilisent l'énergie provenant du bol alimentaire pour leur croissance et leur activité métabolique. Le génome de ces bactéries étant nettement mieux équipé que celui des cellules intestinales, une partie de leur activité consiste à métaboliser les macronutriments non digérés par l'hôte ce qui permet aux cellules intestinales d'absorber ces substrats énergétiques (49). L'augmentation de l'apport en fibres engendre une compétition entre les différentes bactéries commensales en faveur des espèces ayant développées le meilleur équipement enzymatique pour la fermentation saccharolytique ce qui est à l'origine de la production notamment d'acides gras à chaîne courte, source d'énergie bénéfique pour l'hôte (*type bacteroides et firmicutes*) (50).

Les acides aminés sont ainsi consommés pour la croissance de la flore commensale plutôt que décomposés en déchets (41). Birkett et al a décrit sur 11 volontaires sains une corrélation entre une alimentation riche en fibres (>39g/j) et une diminution des concentrations de p-cresol dans les selles traduisant l'effet des fibres sur le métabolisme azoté (40). Dans la maladie rénale, l'utilisation des fibres a initialement été proposée dans les années 1960 en supplément du régime pauvre en protéine chez le patient insuffisant rénal chronique non dialysé (51).

II. Le rôle sur la barrière intestinale

La supplémentation en fibres semble intervenir sur la composition du microbiote mais également au niveau des jonctions serrées de la muqueuse intestinale. En effet, la dysbiose observée chez les patients en hémodialyse entraîne une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal via des modifications structurelles au niveau des jonctions serrées. Il en résulte des phénomènes de translocations vers le milieu sanguin de bactéries et de dérivés de leur métabolisme tels que les toxines urémiques en partie responsable de l'état pro-inflammatoire chronique retrouvé chez ces patients (52). Dans un modèle murin, l'apport en fibres semble jouer un rôle dans le rétablissement de l'intégrité de la barrière intestinale (20).

III. Le rôle sur le transit

Enfin, la constipation est un symptôme fréquent chez le patient dialysé qui est multifactorielle : restriction hydrique, faible apport en fibres, sédentarité et poly-médication. Une alimentation pauvre en fibres est associée à un ralentissement du transit (53). De plus dans une étude de cohorte publiée en 2017, la constipation était associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale dialysée (54). L'une des hypothèses émises est qu'un transit ralenti laisserait plus de temps aux bactéries commensales pour produire des toxines urémiques et laisserait à la muqueuse intestinale plus de temps pour les absorber (12,55).

b) Sous forme de prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances non digérées, principalement représentées par les fibres, l'amidon résistant et les oligo-polysaccharides. Il existe des prébiotiques naturels retrouvés dans l'alimentation (asperge, ail, oignon, betterave, haricot blanc, pain de seigle) (36). L'utilisation de prébiotiques à base de fibres solubles a été testé pendant 28 jours chez 22 patients hémodialysés (56). Dans cette étude, les taux de PCS étaient diminués de 20% avec

un effet prolongé durant les 4 semaines de wash out prévu à l'arrêt du traitement. Par contre ils ne notaient pas d'effet sur l'IS. Le traitement était globalement bien toléré hormis une augmentation des diarrhées (14% des patients) et des flatulences (environ 77% des patients). Khosrashi et al en 2019 (44) retrouvent des données similaires dans un essai contrôlé randomisé chez 50 patients hémodialysés avec un autre type de fibres, l'amidon résistant. Là encore, les résultats sur les taux d'IS étaient négatifs. Ceci confirme les études qui montrent que les deux toxines sont associées à des microbiotes différents (57). Chez nos 18 patients anuriques, nous avons mis en évidence une corrélation entre les taux de pCS et l'apport en fibres totales. Cette association n'est pas retrouvée avec l'IS. Nous notons tout de même une corrélation négative en fonction de la teneur en fibres solubles et insolubles. Ceci est corroboré par deux études interventionnelles contrôlées randomisées. Une sur 20 patients hémodialysés avec un diurèse résiduelle < 1ml/min où il est montré qu'un apport en fibres principalement composé d'amidon résistant sur 6 semaines permettait de réduire les taux d'IS de 17% (43). La seconde sur 31 patients où un régime enrichi en fibres sur 4 semaines permettait une baisse des taux d'IS sans effet sur les taux de PCS (58). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'associations entre les taux de toxines (notamment le pCS) et la consommation en amidon. Cela est peut-être expliqué par le fait que nous n'avons pas dissocié l'amidon résistant du non résistant.

L'origine potentielle des discordances dans les résultats de ces études peut être expliquée par la différence du ratio protéine/fibre. Ce ratio pourrait être un déterminant plus important sur l'impact du métabolisme microbien que le nutriment lui-même.

c) Le ratio protéine/ fibre

Nous avons trouvé une corrélation entre le taux de pCS et d'IS et le ratio protéine/fibre chez les patients dialysés anuriques. A notre connaissance ces données sont les premières publiées dans la population de patients en hémodialyse. Rossi et al en 2015 (59) se sont intéressés à l'effet de l'apport en fibres chez 40 patients insuffisants rénaux ayant un DFG à 24 ± 8 ml/min/1,73m². Ils ont montré une corrélation négative entre l'apport total en fibres et les concentrations de pCS ($r = -0,42$, $p < 0,01$) mais pas d'IS. Et de manière similaire à la nôtre il note une corrélation positive entre le ratio protéine / fibre et les taux d'IS ($r = 0,40$,

p=0,0012) et de pCS (r=0,43, p=0,005) et ce indépendamment de la fonction rénale, du diabète et du genre.

L'hypothèse est que les nutriments disponibles au niveau colique, et surtout le rapport entre métabolisme azoté et glucidique sont des régulateurs du métabolisme bactérien (41). Les protéines et les fibres influencent au niveau colique le type de catabolisme : respectivement protéolytique (également appelé putréfaction) vs saccharolytique (métabolisme des hydrates de carbone). Dans un cas, il en résulte une production d'acides aminés à l'origine des précurseurs des toxines urémiques de type indole et/ou phénol, dans l'autre une production d'acide gras à chaîne légère, puissant substrat énergétique du métabolisme cellulaire (59). En réduisant le ratio protéine/ fibre, la composition du microbiote est modifiée ce qui permet la diminution de la production des produits de dégradation des protéines et l'augmentation de leur élimination fécale en diminuant le temps de transit.

Dans notre étude, il semblerait que les apports en fibres ainsi que la ratio protéine/ fibre contribuent à diminuer les concentrations des toxines urémiques chez le patient dialysé chronique anurique.

4. Les recommandations alimentaires chez le patient dialysé : des objectifs difficiles à atteindre.

- a) Les apports protido-énergétiques et en fibres diminués.

Les patients de notre cohorte ne répondent pas aux objectifs nutritionnels établis dans les recommandations (60). Dans notre étude les apports alimentaires énergétiques et protéiques sont évalués à $21,9 \pm 9,2$ kcal/kg/j et $0,95$ g/kg/j de protides alors que les objectifs énergétiques et protéiques dans cette population sont définis à 35 kcal/kg/j et 1,2 à 1,4 g/kg/j de protides. Ces objectifs sont plus élevés chez les patients dialysés que dans la population générale du fait du risque de dénutrition d'origine multifactorielle : régime spécifique, hyper catabolisme et perte protéique par la dialyse.

Les apports en fibres sont également faibles chez le patient hémodialysé évalués à $14,6 \pm 5,2$ g/j dans notre cohorte alors qu'une consommation supérieure à 25g/j est recommandée. Ces résultats sont en accord aux données de la littérature retrouvant des apports en énergie souvent inférieurs à 25kcal/kg/j et des apports protéiques autour de 1 g/kg/j (61). Les apports en fibres sont rarement précisés. Dans notre étude ils semblent inférieurs aux études qui les

rappellent : autour de 18g/j (étude brésilienne) (58), autour de 20g/j (étude italienne) (62) voir équivalent 12g/j (dans une étude américaine) (63).

b) Le lien entre la restriction en potassium et la diminution des apports en fibre.

Nous avons observé que les patients anuriques diminuent de manière significative leurs apports en potassium ($1,9 \pm 0,5$ g/j vs $2,3 \pm 0,7$ g/j, $p=0,04$) et en fibres ($12,6 \pm 4,7$ g/j vs $15,7 \pm 5,4$ g/j, $p = 0,039$) comparativement aux patients ayant une diurèse conservée. De plus nous avons trouvé une corrélation positive entre les apports en potassium et en fibres. Cette association entre des apports pauvres en potassium et pauvres en fibres a déjà été mise en évidence. Kalantar et al en 2002 décrit des apports en fibres et en potassium moindre dans une population de patients dialysés ainsi qu'une augmentation de la mortalité si l'apport en fibre est inférieur à 15g/j. Ces résultats suggèrent que les restrictions alimentaires incluant le régime pauvre en potassium et en phosphore conduisent à l'éviction de certains fruits et légumes responsable d'une diminution de la consommation de fibres (63). De manière similaire, Luis et al en 2016, observaient que sur les 78% de patients en hémodialyse qui mangeaient moins de 25g/j de fibres, la moitié (47%) respectait la restriction potassique (64). La diminution des apports en fibre chez le patient anurique est possiblement en rapport avec le régime pauvre en potassium.

c) Une alimentation riche en fruit et légume : une option à envisager chez les patients dialysés chroniques.

L'alimentation des patients en dialyse joue un rôle dans le sur-risque cardiovasculaire et la surmortalité observés chez ces patients. L'apport diminué en fibres observé chez ces patients, résultant en partie du régime pauvre en potassium va à l'encontre des recommandations alimentaires actuelles dans la population générale (65). Ces restrictions alimentaires peuvent contribuer au sur-risque cardiovasculaire retrouvé chez ces patients ainsi qu'à la mortalité non cardiovasculaire également plus élevée dans cette population (cancer et infection) (66).

Malgré l'apport important en potassium, il semblerait qu'une alimentation riche en fruits et légumes reste une alternative viable chez le patient insuffisant rénal stade 3a-5 de la MRC en terme de diminution de la mortalité toute cause confondue (67–70). Par ailleurs la restriction potassique alimentaire est discutable. En effet, il y a une faible corrélation entre la valeur

estimée des apports en potassium et à la kaliémie chez les patients dialysés chroniques (71–73). De plus même si le potassium est chimiquement équivalent en fonction de son origine alimentaire, les nutriments qui l’accompagnent influencent sa distribution ainsi que son excrétion. Par exemple, comparativement à un apport en potassium par la viande, les nutriments associés au potassium retrouvés dans les végétaux (comme les fibres) apportent une charge alcaline et une stimulation insulinique plus importante responsable d’un transfert du potassium en intracellulaire. Ils entraînent également une meilleure excrétion fécale du potassium, en augmentant le volume des selles et en diminuant le temps de transit.

Cependant, les données sur l’effet bénéfique de la consommation alimentaire de fruits et légumes chez le patient dialysé sont contradictoires et reposent sur des études non randomisées (66,74,75). Il semblerait que la supplémentation en fibres n’entraîne pas de modification de la kaliémie, mais cette donnée repose sur une seule étude interventionnelle (58). Des essais interventionnels contrôlés randomisés seraient souhaitables afin d’étayer les recommandations alimentaires des patients hémodialysés.

5. Forces et limites de l’étude

a) Les forces

La force de notre étude repose sur le caractère prospectif et sur le nombre important de patients comparativement aux différentes cohortes retrouvées dans la littérature à ce sujet. De plus le recueil alimentaire a été effectué sur 7 jours, permettant de déterminer une moyenne des apports quotidiens et de diminuer le risque de biais. A notre connaissance cette étude est la première à avoir montré l’association entre les fibres et le ratio protéine / fibre aux concentrations d’IS et de pCS chez le patient dialysé anurique.

b) Les limites

Les limites de notre étude proviennent du type de recueil des données alimentaires. L’utilisation de questionnaire alimentaire est un moyen efficace et peu coûteux permettant d’évaluer les apports alimentaires dans les études épidémiologiques. Cependant, ce type d’évaluation présente des limites. Devant l’absence de données quantitatives directes disponibles concernant les quantités individuelles des nutriments consommés, l’apport calculé de nutriment peut sous-estimer l’apport total. De plus un biais de mesures est inévitable même

si tous les questionnaires ont été relu et classé à l'aide d'une diététicienne spécialisée. La composition du microbiote n'a pas été étudiée, nous ne pouvons donc pas conclure sur le mécanisme responsable de la diminution des concentrations des toxines urémiques observé dans notre étude. De par son caractère monocentrique et le faible nombre de patients, l'absence de résultat significatif peut être dû à un défaut de puissance statistique. Enfin, l'évaluation quantitative de la diurèse résiduelle et/ou le dosage des toxines dans les urines auraient été utiles pour analyser les données des 58 patients ayant rempli le questionnaire.

Conclusion

Les toxines urémiques telles que l'IS et le pCS sont délétères chez les patients insuffisants rénaux. Leur accumulation est secondaire à la diminution de leur élimination rénale ainsi qu'à l'augmentation de leur production par le microbiote lors du métabolisme azoté. Le déséquilibre observé entre métabolisme protéolytique et saccharolytique au niveau du microbiote des patients insuffisants rénaux est en faveur du catabolisme protéique. Il en résulte une production accrue de toxines urémiques liée aux protéines.

Le contrôle de la concentration de ces toxines est un enjeu majeur. Cependant les différentes options thérapeutiques actuelles portent sur des études de faible niveau de preuve et ayant des résultats discordants. Il semble que l'alimentation soit l'un des moyens utiles de réguler le microbiote et ainsi de contrôler la production des toxines urémiques.

Le régime alimentaire chez les patients dialysés chroniques est complexe. Il doit remplir deux objectifs principaux mais contradictoires : réduire le catabolisme protéique tout en prévenant la dénutrition. Nous avons montré que l'apport en fibres est associé au taux de pCS chez les patients anuriques dialysés ce qui n'est pas le cas concernant l'apport en protéine. Nous avons montré que le rapport protéine / fibre est associé au concentration d'IS et de pCS. L'augmentation des apports en fibres semble être l'un des moyens utiles pour réguler le microbiote et ainsi contrôler la production des toxines urémiques. De plus, l'apport en fibres a déjà montré son efficacité en termes de prévention de la maladie cardiovasculaire et de la mortalité dans la population générale. Dans notre cohorte les apports en fibres sont inférieurs aux recommandations fixées chez le patient dialysé. Les conseils d'une alimentation plus riche en fibres en privilégiant les fruits et légumes à faible teneur potassique semblent être une option thérapeutique à envisager. En raison des effets synergiques des différents nutriments composant les aliments, nos efforts doivent davantage porter sur l'évaluation et l'optimisation des habitudes alimentaires globales plutôt que sur chaque nutriment pris de manière individuelle.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer les bénéfices et les risques cliniques d'une alimentation riche en fruits et légumes chez le patient dialysé.

Bibliographie

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jan 14;379(9811):165–80.
2. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2005 Jun;20(6):1048–56.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 23;351(13):1296–305.
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE [Internet]*. 2016 Jul 6 [cited 2019 Dec 8];11(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934905/>
5. USRDS [Internet]. [cited 2019 Dec 8]. Available from: <https://www.usrds.org/2015/view/>
6. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1316–25.
7. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2006 Jul;17(7):2034–47.
8. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1934–43.
9. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, Stanton T, Haluska BA, Hawley CM, et al. Uremic toxin development in living kidney donors: a longitudinal study. *Transplantation*. 2014 Mar 15;97(5):548–54.
10. Plata C, Cruz C, Cervantes LG, Ramírez V. The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019 Dec;51(12):2209–26.
11. Gryp T, Vanholder R, Vaneechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins*. 2017 29;9(2).
12. Evenepoel P, Meijers BKI, Bammens BRM, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl*. 2009 Dec;(114):S12-19.
13. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif*. 2010;29(2):130–6.
14. Aronov PA, Luo FJ-G, Plummer NS, Quan Z, Holmes S, Hostetter TH, et al. Colonic Contribution to Uremic Solutes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Sep;22(9):1769–76.
15. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 10;106(10):3698–703.
16. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013 Feb 1;83(2):308–15.
17. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol*. 2014;39(3):230–7.

18. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559–63.
19. Poesen R, Windey K, Neven E, Kuypers D, Preter VD, Augustijns P, et al. The Influence of CKD on Colonic Microbial Metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May 1;27(5):1389–99.
20. Vaziri ND, Liu S-M, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, et al. High Amylose Resistant Starch Diet Ameliorates Oxidative Stress, Inflammation, and Progression of Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Dec 9 [cited 2019 Nov 14];9(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260945/>
21. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2017 Nov;32(11):2005–14.
22. Meijers BKI, Bammens B, De Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008 May;73(10):1174–80.
23. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Mar;69(6):1081–7.
24. Melamed ML, Plantinga L, Shafi T, Parekh R, Meyer TW, Hostetter TH, et al. Retained organic solutes, patient characteristics and all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis: results from the retained organic solutes and clinical outcomes (ROSCO) investigators. *BMC Nephrol*. 2013 Jun 27;14:134.
25. Poesen R, Viaene L, Verbeke K, Augustijns P, Bammens B, Claes K, et al. Cardiovascular disease relates to intestinal uptake of p-cresol in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2014 Jun 9;15:87.
26. Lin C-J, Wu V, Wu P-C, Wu C-J. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PloS One*. 2015;10(7):e0132589.
27. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 Oct;4(10):1551–8.
28. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):442–51.
29. Cerini C, Dou L, Anfosso F, Sabatier F, Moal V, Glorieux G, et al. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. *Thromb Haemost*. 2004 Jul;92(1):140–50.
30. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins--update 2009. *Semin Dial*. 2009 Aug;22(4):334–9.
31. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins* [Internet]. 2018 Jan 8 [cited 2018 May 29];10(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793120/>
32. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jan 1;15(1):50–7.

33. Meert N, Beerenhout C, Schepers E, Glorieux G, Kooman J, Vanholder R. Evolution of protein-bound uraemic solutes during predilution haemofiltration. *J Nephrol*. 2009 Jun;22(3):352–7.
34. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2004 Aug;44(2):278–85.
35. Raimann JG, Thijssen S, Ramos R, Levin NW. More Frequent Hemodialysis: What Do We Know? Where Do We Stand? *Hemodialysis*. 2011;171:10–6.
36. Mafra D, Borges N, Alvarenga L, Esgalhado M, Cardozo L, Lindholm B, et al. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019 Mar;11(3):496.
37. Lee C-T, Hsu C-Y, Tain Y-L, Ng H-Y, Cheng B-C, Yang C-C, et al. Effects of AST-120 on Blood Concentrations of Protein-Bound Uremic Toxins and Biomarkers of Cardiovascular Risk in Chronic Dialysis Patients. *Blood Purif*. 2014;37(1):76–83.
38. Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, et al. Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients. *Sci Rep*. 2015 Sep 23;5(1):1–8.
39. Schulman G, Berl T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E, Arita K, et al. Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 1;26(7):1732–46.
40. Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O’Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. *Am J Clin Nutr*. 1996 May;63(5):766–72.
41. Patel KP, Luo FJ-G, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012 Jun;7(6):982–8.
42. Poesen R, Mutsaers HAM, Windey K, Broek PH van den, Verweij V, Augustijns P, et al. The Influence of Dietary Protein Intake on Mammalian Tryptophan and Phenolic Metabolites. *PLOS ONE*. 2015 Oct 15;10(10):e0140820.
43. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Sep 5;9(9):1603–10.
44. Khosroshahi HT, Abedi B, Ghojzadeh M, Samadi A, Jouyban A. Effects of fermentable high fiber diet supplementation on gut derived and conventional nitrogenous product in patients on maintenance hemodialysis: a randomized controlled trial. *Nutr Metab*. 2019 Dec;16(1):18.
45. Eloot S, Biesen WV, Glorieux G, Neiryneck N, Dhondt A, Vanholder R. Does the Adequacy Parameter Kt/Vurea Reflect Uremic Toxin Concentrations in Hemodialysis Patients? *PLOS ONE*. 2013 Nov 13;8(11):e76838.
46. Vanholder RC, Eloot S, Glorieux GLRL. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 Apr;67(4):664–76.
47. Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010 Aug;56(2):348–58.

48. Kandouz S, Mohamed AS, Zheng Y, Sandeman S, Davenport A. Reduced protein bound uraemic toxins in vegetarian kidney failure patients treated by haemodiafiltration. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2016;20(4):610–7.
49. Kaoutari AE, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*. 2014 Mar 1;30(3):259–65.
50. Holscher HD, Caporaso JG, Hooda S, Brule JM, Fahey GC, Swanson KS. Fiber supplementation influences phylogenetic structure and functional capacity of the human intestinal microbiome: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jan;101(1):55–64.
51. Giovannetti S, Maggiore Q. A LOW-NITROGEN DIET WITH PROTEINS OF HIGH BIOLOGICAL VALUE FOR SEVERE CHRONIC URÆMIA. *The Lancet*. 1964 May 9;283(7341):1000–3.
52. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2686–93.
53. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet Lond Engl*. 1972 Dec 30;2(7792):1408–12.
54. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Matsushita K, et al. Constipation and Incident CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017 Apr;28(4):1248–58.
55. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;9(10):577–89.
56. Meijers BKI, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jan 1;25(1):219–24.
57. Joossens M, Faust K, Gryp T, Nguyen ATL, Wang J, Eloit S, et al. Gut microbiota dynamics and uraemic toxins: one size does not fit all. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2257.1-2260.
58. Esgalhado M, Kemp JA, Azevedo R, Paiva BR, Stockler-Pinto MB, Dolenga CJ, et al. Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial. *Food Funct*. 2018 Dec 13;9(12):6508–16.
59. Rossi M, Johnson DW, Xu H, Carrero JJ, Pascoe E, French C, et al. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2015 Sep;25(9):860–5.
60. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1765–76.
61. Therrien M, Byham-Gray L, Beto J. A Review of Dietary Intake Studies in Maintenance Dialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2015 Jul 1;25(4):329–38.
62. Cupisti A, D'Alessandro C, Valeri A, Capitanini A, Meola M, Betti G, et al. Food Intake and Nutritional Status in Stable Hemodialysis Patients. *Ren Fail*. 2010 Feb 1;32(1):47–54.
63. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2002 Jan;12(1):17–31.

64. Luis D, Zlatkis K, Comenge B, García Z, Navarro JF, Lorenzo V, et al. Dietary Quality and Adherence to Dietary Recommendations in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2016;26(3):190–5.
65. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2017 Nov 4;390(10107):2037–49.
66. Saglimbene VM, Wong G, Ruospo M, Palmer SC, Garcia-Larsen V, Natale P, et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality in Adults undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2019 Feb 7;14(2):250–60.
67. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero J-J, Campbell KL, et al. Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017 Feb 7;12(2):272–9.
68. Huang X, Jiménez-Moleón JJ, Lindholm B, Cederholm T, Ärnlöv J, Risérus U, et al. Mediterranean Diet, Kidney Function, and Mortality in Men with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013 Sep 6;8(9):1548–55.
69. Chen X, Wei G, Jalili T, Metos J, Giri A, Cho ME, et al. The Associations of Plant Protein Intake With All-Cause Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 Mar;67(3):423–30.
70. Raj Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 Feb;81(3):300–6.
71. Kalantar-Zadeh K, Brown A, Chen JLT, Kamgar M, Lau W-L, Moradi H, et al. Dietary Restrictions in Dialysis Patients: Is There Anything Left to Eat? *Semin Dial*. 2015 Mar;28(2):159–68.
72. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Murali SB, Bross R, Nissenson AR, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010 Aug;56(2):338–47.
73. St-Jules D, Goldfarb D, Sevick M. Nutrient non-equivalence: Does restricting high-potassium plant foods help to prevent hyperkalemia in hemodialysis patients? *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2016 Sep;26(5):282–7.
74. Cases A, Cigarrán-Guldrís S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It Is Time to Reconsider. *Nutrients*. 2019 Jun 4;11(6):1263.
75. Saglimbene VM, Wong G, Craig JC, Ruospo M, Palmer SC, Campbell K, et al. The Association of Mediterranean and DASH Diets with Mortality in Adults on Hemodialysis: The DIET-HD Multinational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2018 Jun;29(6):1741–51.

Liste des abréviations

AOMI Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ATB Antibiotique

CRP Protéine C réactive

Da Dalton

FAV Fistule artério veineuse

HD Hémodialyse

IMC Indice de masse corporelle

IS Indoxyl sulfate

Kt Cathéter

mM mmol/l

MRC Maladie rénale chronique

pCS p-crésyl sulfate

Questionnaire alimentaire protocole EVITUPH :

Premières lettres du nom : /__/_/_/

Premières lettres du prénom : /__/_/_/

A tenir pendant au moins 7 jours de semaine

Comment remplir le carnet alimentaire ?

Noter immédiatement dans un carnet, après chaque repas ou en-cas, ce qui vient d'être consommé (boisson ou aliment solide) afin de ne pas l'oublier.

➤ Première colonne : indiquez l'heure et le lieu (domicile, restaurant, cantine, stade...) de celui-ci.

➤ Deuxième colonne :

Notez :

- les aliments (solides et liquides) consommés, sans oublier les **condiments** qui sont ajoutés ;
- origine (industrielle -marque- ou maison) ;
- ne pas oublier le beurre, la margarine, l'huile d'ajout (préciser le type de cuisson : grillés, vapeur, frits...), la crème fraîche, la mayonnaise...
- ne pas oublier de noter également tous les suppléments alimentaires consommés tels que vitamines ou minéraux, boissons énergétiques pour sportifs ou protéinées, aliments de régime ou laxatifs.

➤ Troisième colonne : notez la quantité (ou le volume pour les liquides) des aliments consommés.

Exemple : pour les aliments liquides :

Un **bol** ou une **grande tasse** (250 ml)

Une **petite tasse à café** (50 ml)

Une **cuillère à soupe (c.s)**

Une **cuillère à café (c.c)**

Un **grand verre** (200 ml)

Un **petit verre** (120 ml)

Une **louche** (125g)

Une **assiette à soupe** (250 g)

Pour les aliments solides :

Une **tranche (tr)** fine, moyenne ou grosse pour la viande et la charcuterie

En **portion** pour le pain ($\frac{1}{4}$ ou **1/3** ou $\frac{1}{2}$ baguette)

En **portion** (1 = 30g) pour le fromage

Pour le sel, le poivre et les épices :

Estimez leur quantité par + : peu

++ : Moyen

+++ : Beaucoup

➤ Quatrième colonne : notez la qualité des produits consommés : (lait $\frac{1}{2}$ écrémé, huile : olives)

➤ Cinquième colonne : notez la préparation ou la recette

Exemple

Activité quotidienne : travail de bureau + 2h de bricolage

Activité sportive : 45 min footing + 15 min fractionné en nature

Repas – Horaire – Lieu	Aliment ou boisson (avec les marques)	Quantité	Qualité	Préparation
Type de repas : Petit Déjeuner Heure : 7h15 Lieu : domicile	thé sucre blanc céréales : Muesli sucre blanc lait Jus d'orange	1 gde tasse 1 cc 1 bol 1 cc 3 cs 1 gd verre	sans sucre ½ écrémé 100% Pur jus	. . Complet
Type de repas : Collation Heure : 10h00 Lieu : bureau	Eau : Evian Barre chocolatée : Mars	1 gd verre 1		
Type de repas : Déjeuner Heure : 12h30 Lieu : restaurant	Apéritif Ricard Eau : robinet Olives vertes nature Vin rouge 12° Carottes crues (râpées) Poulet Haricots verts Pommes de terre Baguette Pomme Café noir Sucre blanc	1 dose 1 petit verre 5 2 petit verres 4 c. à soupe 1 cuisse ½ assiette 1 moyenne 1/5 de baguette 1 1 pte tasse +		Vinaigrette classiqu Huile d'olive rôti sautés vapeur crue
Type de repas : En-cas Heure : 16h00 Lieu : bureau	thé sucré biscuits secs : Petits beurre (LU)	1 gde tasse 3 (soit 25g)	au distributeur	
Type de repas : Dîner Heure : 20h00 Lieu : domicile	potage de légumes maison (pommes de terre, carottes, poireaux) pâtes : coquillettes sauce tomate au Heinz basilic fromage râpé : gruyère yaourt aux fruits	1 assiette 1 assiette 3 cs 1 cs 1	Lait entier	

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction : La maladie rénale chronique entraîne une accumulation de toxines appelées les toxines urémiques telles que l'Indoxyl Sulfate (IS) et le p-Crésyl Sulfate (pCS). Les concentrations de ces toxines sont associées à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires et de décès chez les patients insuffisants rénaux. Ces toxines sont issues de l'alimentation à partir du métabolisme des acides aminés par le microbiote et éliminées par le rein. L'objectif de cette étude était d'analyser l'impact de l'alimentation sur le taux de ces toxines chez des patients dialysés.

Méthode : Il s'agit de l'analyse de la première enquête alimentaire réalisée au sein du protocole EVITUPH. Cette étude monocentrique prospective incluant 75 patients hémodialysés chroniques évaluait les ingestats par l'utilisation de questionnaire alimentaire sur 7 jours consécutifs et dosait les concentrations plasmatiques d'IS et de pCS sur la même période. Nous avons analysé la corrélation entre les taux de ces toxines et les ingestats. Nous avons analysé ces mêmes corrélations dans le sous-groupe de patients anuriques pour se soustraire du rôle de l'élimination urinaire sur les taux de toxines.

Résultats : 58 patients ont complété le premier questionnaire alimentaire (77%). La population était constituée d'une majorité d'homme (64%), âgée en moyenne de $65,8 \pm 12,3$ ans, dialysant depuis $5,07 \pm 7,4$ ans. 18 patients (31%) étaient anuriques. Les apports journaliers caloriques moyen étaient de $22 \pm 9,2$ kcal/kg/j et en protéides de $0,95 \pm 0,3$ g/kg/j. Les apports en fibres étaient évalués à $14,6 \pm 5,2$ g/j. L'index protéine-fibre était de $4,9 \pm 1,8$. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélations entre les ingestats et les taux de toxines dans la population totale. Chez les patients anuriques le pCS est corrélé négativement avec l'apport en fibre $r = -0,59$, $p < 0,05$. Les taux d'IS et de pCS sont corrélés positivement avec le ratio protéine/fibre respectivement à $r = 0,54$; $r = 0,52$ $p < 0,05$. Chez les patients anuriques, en régression linéaire l'IS est associé au ratio protéine/fibre en prenant en compte l'âge, le sexe et le fait d'être diabétique ($p = 0,018$).

Conclusion : L'augmentation des apports en fibres et la baisse du rapport protéines/fibres sont associées aux taux de toxines urémiques. Une alimentation riche en fibres pourrait avoir un impact positif sur les concentrations de certaines toxines chez le patient dialysé. L'efficacité et la tolérance de cette thérapeutique devront être étayées dans de prochaines études interventionnelles.

Mots-clés : hémodialyse, toxines urémiques, indoxyl-sulfate, p-crésyl sulfate, alimentation, fibres, ratio protéine/ fibre, microbiote, conseil diététique.