

Nourrir le microbiome intestinal aide au soutien de la bonne santé rénale chez les chats et les chiens atteints de maladie rénale chronique

Rapport de preuves cliniques

Principales conclusions de l'étude

- La maladie rénale chronique (MRC) est associée à une altération du microbiome intestinal (dysbiose), entraînant une production de toxines urémiques d'origine intestinale qui sont néfastes pour les reins et sont liées à l'évolution de la MRC.
- La présence de toxines urémiques néfastes est confirmée chez les chats et les chiens, même en l'absence de signes cliniques évidents en phase précoce de MRC.
- Des teneurs contrôlées en protéines alimentaires de qualité supérieure et hautement digestibles réduisent les toxines urémiques, comparé à une alimentation plus riche en protéines en phase précoce de MRC.
- Un aliment clinique pour la santé rénale (Hill's Prescription Diet k/d avec ActivBiome+ Kidney Defense) contenant des prébiotiques et de la bétaïne permet non seulement de réduire de manière significative les toxines urémiques d'origine intestinale mais offre aussi d'autres avantages.

De plus en plus de données confirment que la maladie rénale chronique (MRC) est associée à une modification du microbiome (dysbiose), entraînant une production microbienne de toxines urémiques qui peuvent être nocives pour les reins et favorisent l'évolution de la MRC.¹⁻⁶ Même si les signes cliniques peuvent être subtils et difficilement détectables (par ex. perte de poids) pendant plusieurs années chez les chats et chiens atteints de MRC, surtout en phase précoce de la maladie,^{7,8} des toxines urémiques sont déjà produites.^{1-3,9,10} Ces toxines urémiques d'origine intestinale peuvent avoir des effets néfastes, ce qui explique la pathogenèse et les conséquences cliniques de la MRC.¹¹⁻¹⁵

| Toxines urémiques | Effets néfastes |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">Produits finaux de glycation avancéeHippurates (par ex. acide hippurique)Indoles (par ex. sulfate d'indoxyle)Phénols (par ex. sulfate p-crésol)Polyamines (par ex. putrescine)Autres (par ex. homocystéine) | <ul style="list-style-type: none">Augmentation des lésions oxydatives, de l'inflammation et de la fibrose dans les tubules rénauxContribution à l'évolution de la MRCRéduction de la synthèse de l'érythropoïétineRéduction de la motilité colique et constipationContribution à la perte de masse musculaire |

Chez les sujets sains, la barrière intestinale (avec les jonctions serrées, les membranes des entérocytes et le mucus intestinal) permet d'éviter la translocation de substances et de bactéries de la lumière de l'intestin vers le système sanguin. Le microbiome intestinal joue un rôle essentiel dans le maintien de cette fonction de barrière en modulant le système immunitaire et en contrôlant le pH luminal, contribuant ainsi à la protection contre la colonisation bactérienne nocive et la dysbiose. Un apport adéquat en fibres alimentaires favorise le développement de bactéries saccharolytiques bénéfiques, qui produisent des composés utiles (postbiotiques tels que des acides gras à chaîne courte) qui nourrissent les cellules intestinales et contribuent à une barrière intestinale saine et étanche.⁴⁻⁶

La pathogénèse de la dysbiose lors de la MRC est liée à la communication bidirectionnelle entre les reins et le tractus intestinal (axe intestin-reins) (**Figure 1**). Les facteurs potentiels contribuant à cette dysbiose comprennent un ingéré réduit de fibres alimentaires, un transit colique trop lent (constipation), une quantité accrue de protéines disponibles pour la digestion par les bactéries protéolytiques coliques et des modifications du microbiote colique.¹⁶ Une diminution de l'ingéré de fibres alimentaires contribue au développement de bactéries protéolytiques qui, par fermentation/putréfaction des acides aminés, produisent des métabolites potentiellement néfastes tels que l'ammoniac (qui est transformé en hydroxyde d'ammonium) et les toxines urémiques d'origine intestinale. Ces toxines provoquent une réponse inflammatoire locale et une perméabilité intestinale accrue ; ceci permet la translocation de bactéries intestinales et des toxines urémiques d'origine intestinale dans le système sanguin, pouvant ainsi conduire à une inflammation systémique et à des lésions rénales.^{16,17}

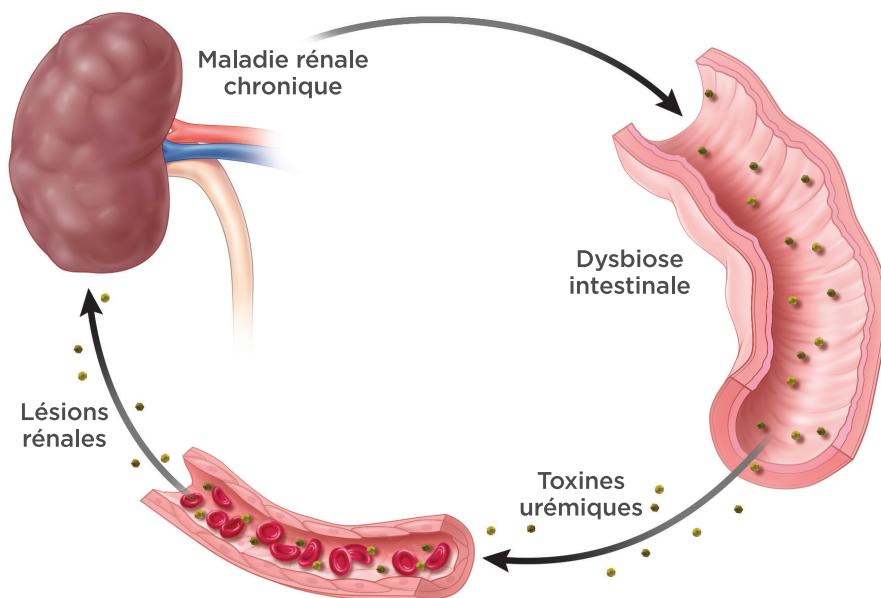


Figure 1. La connexion entre les reins et le microbiome intestinal est bidirectionnelle (axe intestin-reins). La MRC est associée à la perturbation du microbiome intestinal (dysbiose), entraînant une production de toxines urémiques d'origine intestinale qui favorise l'évolution de la MRC et la rétention de toxines urémiques additionnelles, responsables du prolongement de la dysbiose (cercle vicieux).

Nouvelles interventions nutritionnelles pour la MRC

La prise en charge nutritionnelle est le standard de soin de référence de la MRC et l'unique modalité de traitement qui a démontré son impact positif sur la durée et la qualité de vie des chats et chiens atteints de MRC.¹⁸⁻²⁰ Le meilleur niveau de preuves (Grade 1), issu d'essais cliniques randomisés et contrôlés, démontre que donner seulement un aliment clinique pour la santé rénale (Hill's Prescription Diet k/d) entraîne une prolongation significative de la durée de vie et une qualité de vie améliorée pour les chats et les chiens atteints de MRC, comparé aux sujets témoins recevant une alimentation classique.^{19,20} En ce qui concerne la baisse des toxines urémiques, l'attention s'est concentrée sur une alimentation moins riche en protéines alimentaires dans les stades plus avancés de MRC. De récentes découvertes relatives aux effets néfastes des toxines urémiques en phase précoce de MRC et à l'impact de la dysbiose ont toutefois confirmé que de nouvelles options de prise en charge sont nécessaires. De plus, les toxines urémiques d'origine intestinale sont liées aux protéines et ne peuvent pas être éliminées de manière efficace par dialyse ou fluidothérapie ; les effets de nouvelles options nutritionnelles visant la baisse de la production de toxines urémiques ont par conséquent été évalués.^{21,22}

Nous avons mené des études au Centre de Recherches de Hill's Pet Nutrition afin d'évaluer les effets de différentes interventions nutritionnelles sur le microbiome intestinal et la production de toxines urémiques en résultant chez des chats et chiens en bonne santé et d'autres atteints de MRC.²³⁻²⁶ Ces études fondatrices nous ont permis d'évaluer deux approches nutritionnelles : 1) d'une part, une alimentation moins riche en protéines de haute qualité et hautement digestibles afin de réduire le substrat qui permet aux bactéries de produire les toxines urémiques, et 2) d'autre part, une alimentation comprenant de la bêtaïne et des fibres prébiotiques (fructo-oligosaccharides à chaîne courte et bêta-glucanes d'avoine) pour modifier l'équilibre des bactéries intestinales vers celles utilisant les glucides (saccharolytiques) plutôt que vers celles faisant fermenter les protéines (protéolytiques), entraînant une réduction dans la production des toxines urémiques nocives (**Figure 2**).

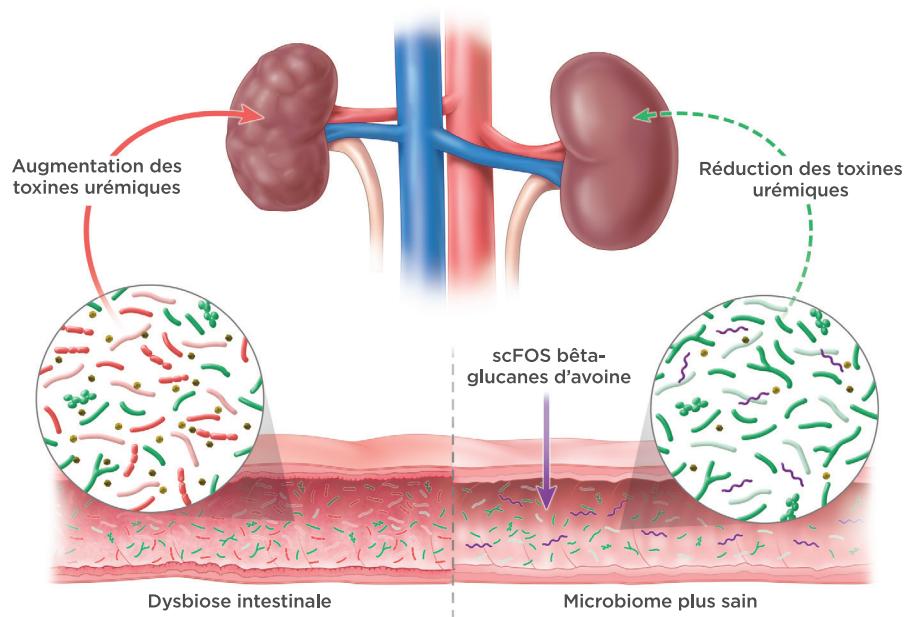


Figure 2. Lors de maladie rénale chronique (MRC), le microbiome se déséquilibre en faveur de bactéries intestinales protéolytiques (en rouge), qui utilisent des protéines alimentaires pour produire des toxines urémiques (par ex. indoles, phénols, entre autres) qui peuvent être nocives pour les reins (à gauche). Une alimentation pour chiens et chats atteints de MRC comprenant des teneurs adéquates en fibres prébiotiques (fructo-oligosaccharides à chaîne courte ou scFOS, et bêta-glucanes d'avoine) et de la bêtaïne permet au microbiome de se rééquilibrer et d'être plus sain (à droite), grâce à une augmentation des bactéries saccharolytiques (en vert) et une réduction des toxines urémiques, ce qui favorise une bonne santé rénale.

Une alimentation avec des teneurs contrôlées en protéines de haute qualité pour réduire les toxines urémiques

Dans une étude portant sur des chats en phase précoce de MRC (Stade IRIS 1) nourris avec des teneurs similaires en phosphore (0,5 %, 96 mg/100 kcal) et des teneurs différentes en protéines pendant 111 jours, ceux ayant reçu une alimentation moins riche en protéines avaient des concentrations plasmatiques de toxines urémiques d'origine intestinale beaucoup moins élevées (Figure 3).²⁷ Les sulfates d'indole (incluant : 3-indoxylsulfate, 5-hydroxyindole sulfate, 6-hydroxyindole sulfate, 3-hydroxyindoline-2-1 sulfate et indoline-2-1) augmentent avec un ingéré protéique plus élevé ($P < 0,0001$). De plus, le rapport protéines/créatinine urinaires moyen a nettement baissé avec des teneurs en protéines alimentaires inférieures.²⁷

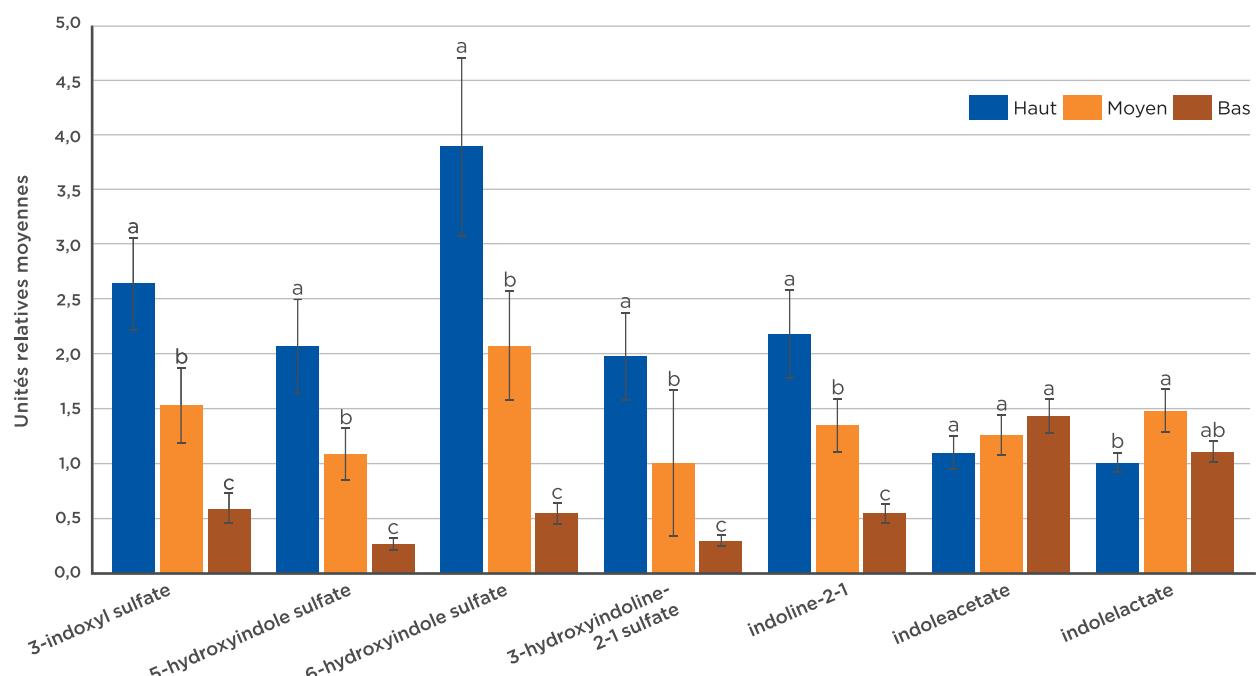


Figure 3. Unités relatives moyennes de concentrations plasmatiques (et erreurs standard) d'indoles après que les chats atteints de MRC ont reçu une teneur protéique alimentaire haute (8,01 g/100 kcal), moyenne (7,01 g/100 kcal) et basse (5,33 g/100 kcal) ($P \leq 0,05$).

Une alimentation contenant de la bétaïne et un mélange unique de fibres prébiotiques pour réduire les toxines urémiques et offrir d'autres avantages

Des études récentes chez des chats et des chiens en phase précoce de MRC ont démontré qu'une alimentation contenant de la bétaïne et un mélange unique de fibres prébiotiques (ActivBiome+ Kidney Defense) (voir encadré) a des effets bénéfiques tels qu'une réduction des toxines urémiques, une augmentation des antioxydants, une diminution des marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif, une teneur accrue en bactéries bénéfiques et une masse musculaire accrue.^{9,10,28} Les principales conclusions de ces études sont décrites ci-dessous.

Hill's ActivBiome+ Kidney Defense est un mélange exclusif de bétaïne et prébiotiques prouvé pour nourrir le microbiome intestinal afin de favoriser la bonne santé rénale.

| Ingrédient | Site d'action | Description/Fonction |
|---|----------------|---|
| Bétaïne | Rein | Nutriments qui agit comme un osmolyte pour renforcer l'hydratation cellulaire et qui possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires |
| Bêta-glucanes d'avoine | Côlon | Fibres solubles complexes qui modulent le microbiome (au niveau du côlon) et aident à réduire les toxines urémiques produites par les bactéries intestinales |
| Fructo-oligosaccharides à chaîne courte (scFOS) | Intestin grêle | Fibres solubles simples qui modulent le microbiome (au niveau de l'intestin grêle) et aident à réduire les toxines urémiques produites par les bactéries intestinales |

Effets des différentes sources de fibres sur des chats en bonne santé et des chats atteints de MRC

- Une étude croisée a été menée chez 10 chats en bonne santé et 10 chats atteints de MRC en Stades IRIS 1 ou 2.⁹
- Les chats ont été nourris avec l'aliment sec Hill's Prescription Diet k/d Feline pendant une période de 2 semaines précédant l'essai et ont été répartis de façon aléatoire (randomisés) dans deux groupes de traitements à base de fibres (aliment test 1 avec bétaïne, bêta-glucanes d'avoine et scFOS, ou aliment test 2 avec bétaïne, bêta-glucanes d'avoine et marc de pomme) pendant 4 semaines pour chaque type d'aliment.
- Au début de l'étude, tous les chats atteints de MRC présentaient des concentrations sanguines plus élevées de créatinine, urée et toxines urémiques d'origine intestinale (par ex. sulfates d'indole), comparé aux chats sains ($P < 0,05$).
- Les chats atteints de MRC présentaient des concentrations nettement inférieures de toxines urémiques phénoliques (sulfate de guaiacol et 4-vinylphénol sulfate) après avoir consommé l'aliment contenant les scFOS, comparé à l'aliment contenant le marc de pomme.
- L'alimentation contenant les scFOS a augmenté les bactéries bénéfiques chez les chats atteints de MRC, contrairement à celle contenant le marc de pomme, ce qui indique que des fibres fermentées plus rapidement telle que les scFOS sont préférables comparé au marc de pomme en tant que source de fibres pour les chats atteints de MRC.

Un aliment clinique pour la santé rénale enrichi en bétaïne et fibres prébiotiques pour offrir des avantages aux chats atteints de MRC

- Sept chats atteints de MRC ont été nourris avec Hill's Prescription Diet k/d pendant 4 semaines, puis avec k/d (aliment contrôle) ou k/d enrichi en bétaïne et fibres (aliment test) pendant 8 semaines avant de passer à l'autre aliment pendant une période de 8 semaines supplémentaires (étude croisée).²⁸
- Aucune différence notoire n'a été relevée dans la prise alimentaire chez les chats atteints de MRC (aliment contrôle comparé à l'aliment test) ; la masse musculaire totale (mesurée grâce à des analyses DEXA) était cependant nettement plus élevée chez les chats atteints de MRC ayant reçu l'aliment test par rapport à l'aliment contrôle.
- Les antioxydants (gamma-tocophérol et bêta-tocophérol) ont augmenté de manière significative après la consommation de l'aliment test.
- Les toxines urémiques produites par le métabolisme bactérien ont nettement été réduites dans l'urine (**Tableau 1**) et augmentées dans les excréments des chats atteints de MRC ayant reçu l'aliment test.

Tableau 1. Les concentrations relatives des métabolites urinaires (toxines urémiques identifiées) étaient significativement différentes ($P \leq 0,05$) chez 7 chats atteints de maladie rénale chronique (MRC) après avoir reçu l'aliment contrôle ou l'aliment test pendant 8 semaines dans une étude croisée.²⁸

| Métabolites urinaires | Aliment contrôle (Hill's Prescription Diet k/d) | Aliment test (Hill's Prescription Diet k/d enrichi avec de la bétaïne et des fibres) | Valeur P |
|------------------------------|---|--|-----------------|
| 5-hydroxyindole sulfate | 0,99 | 0,62 | 0,027 |
| 6-hydroxyindole sulfate | 1,06 | 0,64 | 0,037 |
| 7-hydroxyindole sulfate | 1,14 | 0,73 | 0,023 |

Un aliment clinique pour la santé rénale enrichi en bétaïne et en fibres prébiotiques pour offrir des avantages aux chiens atteints de MRC

- 56 beagles (28 en bonne santé, 28 atteints de MRC en Stade IRIS 1) ont reçu un aliment contrôle (Hill's Prescription Diet k/d) pendant 4 semaines et ont ensuite été répartis de façon aléatoire (randomisés) pour recevoir des séquences variées d'aliment contrôle, d'aliment test avec des fibres peu solubles et de la bétaïne (Hill's Prescription Diet k/d avec ActivBiome+ Kidney Defense) ou d'aliment test avec des fibres hautement solubles et de la bétaïne, pendant 10 semaines pour chaque type d'aliment.¹⁰
- Les chiens atteints de MRC présentaient des concentrations nettement plus élevées en créatinine, urée, indoles, produits finaux de glycation avancée et autres toxines urémiques d'origine intestinale, comparé aux chiens en bonne santé (**Figure 4**).
- Une baisse significative des toxines urémiques a été relevée après avoir donné les deux aliments test aux chiens atteints de MRC, comparé à l'aliment contrôle ($P \leq 0,05$).
- Chez les chiens atteints de MRC, les deux aliments test ont entraîné une hausse significative d'antioxydants et de marqueurs d'acides gras polyinsaturés, ainsi qu'une réduction considérable de la créatinine sérique et de marqueurs inflammatoires, comparé à l'aliment contrôle.
- La teneur en bactéries bénéfiques (phylum Bacteroidetes) était plus élevée chez les chiens atteints de MRC qui ont reçu l'aliment test avec des fibres peu solubles.

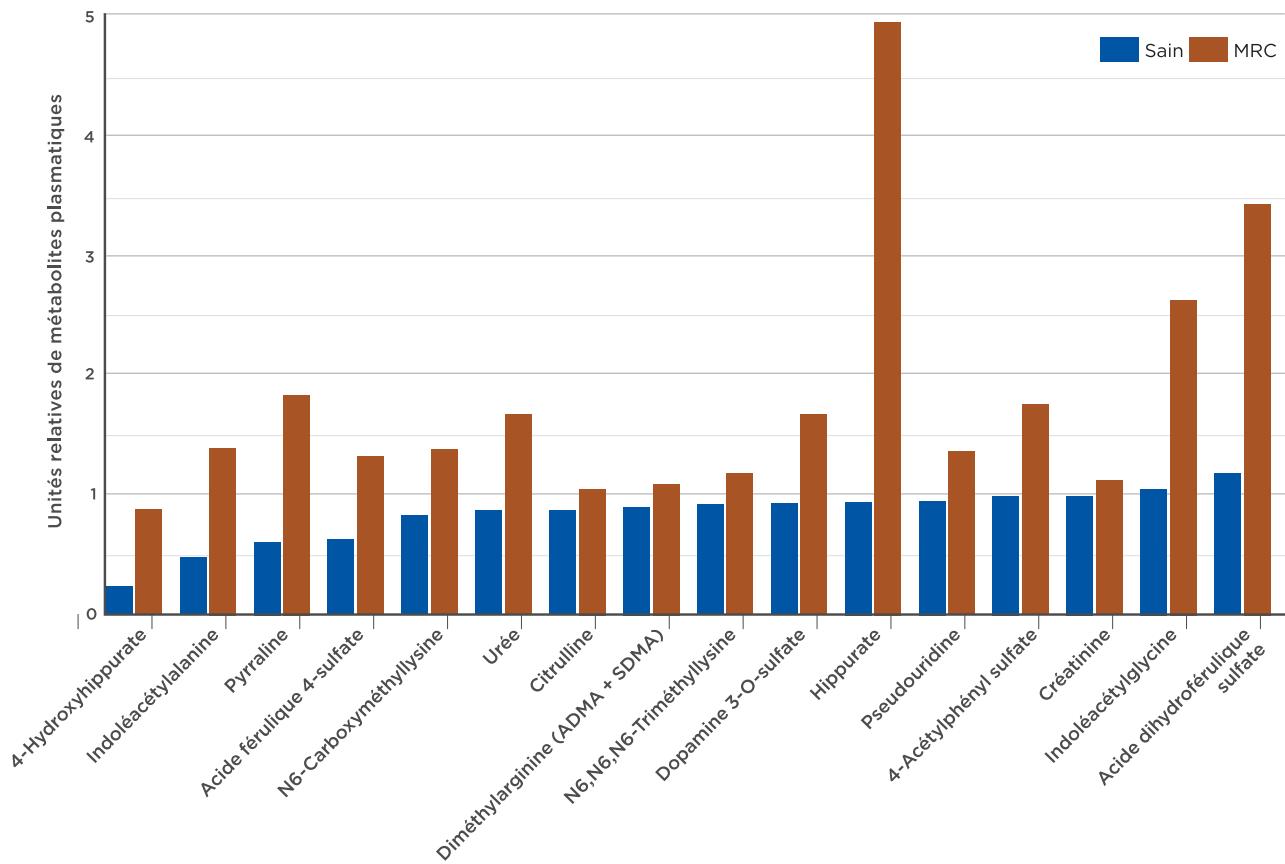


Figure 4. Des teneurs significativement plus élevées en toxines urémiques ont été relevées chez les chiens en phase précoce de MRC (Stade 1), comparé aux chiens en bonne santé ($P \leq 0,05$).

Synthèse

Des études ont montré que le microbiome des chats et des chiens souffrant de MRC est considérablement différent de celui des chats et des chiens en bonne santé. Cette dysbiose se caractérise par un déséquilibre du microbiome en faveur du métabolisme protéolytique, entraînant ainsi une production de toxines urémiques, une perturbation de la barrière intestinale et une accélération des lésions rénales. Des interventions nutritionnelles telles que l'apport de quantités contrôlées de protéines de haute qualité et l'ajout de bêtaïne et d'un mélange unique de fibres prébiotiques (scFOS) à **Hill's Prescription Diet k/d (Hill's Prescription Diet k/d ActivBiome+ Kidney Defense)** agissent avec le microbiome de l'animal afin d'augmenter les teneurs en antioxydants et en bactéries bénéfiques ainsi que la masse musculaire, tout en réduisant les marqueurs de l'inflammation, le stress oxydatif et les concentrations en toxines urémiques.

Références

- ¹Summers SC, et al. [The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease](#). J Vet Intern Med 2019;33:662-669.
- ²Chen CN, et al. [Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats](#). Vet J 2018;232:33-39.
- ³Cheng FP, et al. [Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases](#). Vet J 2015;205:399-403.
- ⁴Graboski AL, Redinbo MR. [Gut-derived protein-bound uremic toxins](#). Toxins 2020;12(9):590.
- ⁵Guldris SC, et al. [Gut microbiota in chronic kidney disease](#). Nefrología 2017;37:9-19.
- ⁶Vaziri ND, et al. [Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora](#). Kidney Int 2013;83:3-8-315.
- ⁷Green JP et al. [Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals](#) J Am Vet Med Assoc 2014;244:320-327.
- ⁸Freeman LM et al. [Evaluation of weight loss over time in cats with chronic kidney disease](#). J Vet Intern Med 2016;30:1661-1666.
- ⁹Hall JA, et al. [Chronic kidney disease in cats alters response of the plasma microbiome and fecal microbiome to dietary fiber](#). PLoS ONE 2020;15(7):e0235480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235480>.
- ¹⁰Ephraim E and Jewell DE. [Effect of added dietary betaine and soluble fiber on metabolites and fecal microbiome in dogs with early renal disease](#). Metabolites 2020;10:0370;doi.org/10.3390/metabo10090370.
- ¹¹Evenepoel P et al. [Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism](#). Kidney Int 2009;76(Suppl 114):S12-S19.
- ¹²Hamza E, et al. [Uremic toxins affect erythropoiesis during the course of chronic kidney disease: a review](#). Cells 2020;9:2039.
- ¹³Sato E, et al. [Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease](#). Scientific Reports 2016;6:36618.
- ¹⁴Alcalde-Estévez E, et al. [Uraemic toxins impair skeletal muscle regeneration by inhibiting myoblast proliferation, reducing myogenic differentiation, and promoting muscular fibrosis](#). Scientific Reports 2021;11:512.
- ¹⁵Rosner M, et al. [Classification of uremic toxins and their role in kidney failure](#). Clin J Am Soc Nephrol 2021;16:1918-1928.
- ¹⁶Sabatino A, et al. [Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease](#). Nephrol Dial Transplant 2015;30:924-933.
- ¹⁷Lau WL, et al. [The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease](#). Nephron 2015;130:92-98.
- ¹⁸International Renal Interest Society (IRIS). [IRIS treatment recommendations for CKD](#) 2023 (accès : février 2023).
- ¹⁹Jacob F, et al. [Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs](#). J Am Vet Med Assoc 2002;220:1163-1170.
- ²⁰Ross SJ et al. [Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats](#). J Am Vet Med Assoc 2006;229:949-957.
- ²¹Ramezani A & Raj DS. [The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions](#). J Am Soc Nephrol 2014;25:657-670.
- ²²Hill E, et al. [Effect of oat β-glucan supplementation on chronic kidney disease: a feasibility study](#). J Ren Nutr 2020;30(3):208-215.
- ²³Hall JA, et al. [Changes in the fecal metabolome are associated with feeding fiber not health status in cats with chronic kidney disease](#). Metabolites 2020;10:281
- ²⁴Ephraim E, et al. [Soluble fiber and omega-3 fatty acids reduce levels of advanced glycation end products and uremic toxins in senior dogs by modulating the gut microbiome](#). J Food Sci Nutr Res 2020;3(1):018-023.
- ²⁵Ephraim E, et al. [Varying protein levels influence metabolomics and the gut microbiome in healthy adult dogs](#). Toxins 2020;12(8):517.
- ²⁶Hall JA, et al. [Influence of dietary ingredients on lean body percent, uremic toxin concentrations, and kidney function in senior-adult cats](#). Metabolites 2019;9:238.
- ²⁷Ephraim E, Jewell DE. [High protein consumption with controlled phosphorus level increases plasma concentrations of uremic toxins in cats with early chronic kidney disease](#). J Food Sci Nutr 2021;7:1-8.
- ²⁸Hall JA, et al. [Feeding cats with chronic kidney disease food supplemented with betaine and prebiotics increases total body mass and reduces uremic toxins](#). PLoS ONE 2022;17(5);e0268624.

