



HAL
open science

Rôle des toxines urémiques dans la genèse des complications de la maladie rénale chronique

S. Liabeuf, T.B. Drueke, Z.A. Massy

► To cite this version:

S. Liabeuf, T.B. Drueke, Z.A. Massy. Rôle des toxines urémiques dans la genèse des complications de la maladie rénale chronique. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2023, 207 (3), pp.238-246. <10.1016/j.banm.2022.10.018>. <hal-04125000>

HAL Id: hal-04125000

<https://u-picardie.hal.science/hal-04125000v1>

Submitted on 31 Mar 2025

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Rôle des toxines urémiques dans la genèse des complications de la maladie rénale chronique¹

Uremic toxins and chronic kidney disease complications.

Sophie Liabeuf^{1,2}, Tilman B. Drueke³, Ziad A Massy^{3,4}

1 Service de pharmacologie clinique, CHU Amiens-Picardie, 80000 Amiens, France

2 Laboratoire MP3CV, EA7517, Université de Picardie Jules Verne, 80000 Amiens, France

3 Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Université Paris-Saclay, Versailles Saint-Quentin, INSERM UMRS 1018, 94807 Villejuif, France

4 Service de néphrologie, CHU Ambroise Paré, APHP, 92104 Boulogne-Billancourt/Paris, France

Auteur correspondant :

Prof Ziad A. Massy

Service de néphrologie, CHU Ambroise Paré, APHP,
92104 Boulogne-Billancourt/Paris, France

Tel : +33 1 4909 5635

Fax : +33 1 49009 5050

Email : ziad.massy@aphp.fr

ORCID 0000-0001-5771-5996

¹ Séance du 22/11/2022

Résumé :

La maladie rénale chronique (MRC) est une affection progressive et silencieuse. Elle s'accompagne de nombreuses complications, notamment cardiovasculaires, hématologiques, neurologiques et osseuses et d'une morbi-mortalité élevée. Les facteurs de risques traditionnels n'expliquent pas à eux seuls ce sur-risque, laissant la place à des facteurs de risques spécifiques liés à la MRC. En effet, au cours de la MRC, la diminution du débit de filtration glomérulaire induit la rétention de nombreux métabolites. Ces solutés s'accumulent dans l'organisme prennent alors le nom de « toxines urémiques ». Les toxines urémiques exercent leurs actions biologiques via l'induction d'un état inflammatoire et d'un stress oxydatif intéressant différents types cellulaires, entraînant des effets néfastes dans différents appareils. Cette revue générale a pour objet i) la définition et la classification des toxines urémiques, ii) la relation entre complications de la MRC et toxines urémiques en prenant quelques exemples et iii) des pistes thérapeutiques potentielles pour réduire leur accumulation dans l'organisme et limiter ainsi leurs effets néfastes sur les différents systèmes de l'organisme chez les patients souffrant d'une MRC.

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a progressive and silent chronic disease. It is associated with various complications, including cardiovascular, hematological, neurological and skeletal complications, and high morbidity and mortality rate. Traditional risk factors alone do not explain this excess risk, leaving room for specific risk factors related to CKD. Indeed, during CKD, the decrease in glomerular filtration capacity induces the retention of many metabolites. These solutes accumulating in the body and are called "uremic toxins". Uremic toxins exert their biological actions via the induction of an inflammatory state and an oxidative stress affecting different cell types, leading to harmful effects in different systems. In this general review we will present i) the definition and classification of uremic toxins, ii) the relationship between CKD complications and uremic toxins by taking some examples and

iii) potential therapeutic avenues to reduce their accumulation in the body and limit thus their adverse effects on the various body systems in patients with CKD.

Mots clés : Urémie ; Défaillance rénale chronique ; Facteurs de risque

Key words : Uremia ; Kidney Failure, Chronic ; Risk Factors

1. Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) est une maladie progressive associée à une morbi-mortalité élevée. Elle est fréquemment retrouvée dans la population générale, en particulier chez les personnes souffrant de diabète et d'hypertension artérielle [1]. La MRC est définie indépendamment de sa cause, par la présence de marqueurs d'atteinte rénale et/ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en dessous de 60 ml/min/1,73 m², constatée à deux reprises à plus de 3 mois d'intervalle. Trois types de marqueurs d'atteinte rénale permettent le diagnostic de MRC : i) les marqueurs biologiques tels que la protéinurie, l'albuminurie, ou des anomalies des sédiments urinaires, ii) les marqueurs histologiques obtenus à partir d'une biopsie, iii) les anomalies morphologiques visibles sur une échographie rénale [2]. Quand le DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73 m², le patient atteint le stade de défaillance rénale ou insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant un traitement de suppléance comme la dialyse ou la transplantation rénale.

La MRC est une maladie silencieuse dont les symptômes ne se manifestent qu'à un stade déjà avancé, rendant difficile l'estimation d'une prévalence aux stades précoces. Plusieurs études observationnelles, réalisées dans des pays développés, ont estimé des prévalences de MRC, définie par une baisse du DFGe et la présence d'albuminurie, entre 10,2 % et 13,1 % de la population [3–6]. En France, l'Agence de la biomédecine publie un rapport REIN annuel sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT). En 2019, son incidence était de 169 par million d'habitants, sa prévalence de 1 355 par million d'habitants et le taux de mortalité de 9,8 %. Les principales étiologies de la MRC en France sont la néphropathie hypertensive (24,3 %) et la néphropathie diabétique (23,0 %). Le nombre de patients dialysés en 2019 était de 50 501 et le nombre de patients porteurs d'un greffon fonctionnel de 41 374. La greffe préemptive représentait 4 % des modalités de traitement [7]. L'étude « Global Burden of Disease », étude épidémiologique observationnelle mondiale, a

estimé que la MRC était la 16^e cause de décès en 2017 (versus la 24^e en 1990), avec près de 960 000 décès directement attribuables à la MRC [8].

Les complications de la MRC sont nombreuses. Leur importance augmente de manière exponentielle lorsqu'on tend vers le stade terminal de la maladie. Les reins assurent différentes fonctions comprenant en plus de la fonction d'épuration, une synthèse hormonale (précurseur de la vitamine D, érythropoïétine) ou enzymatique (rénine) et le maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique et acido-basique. Le dysfonctionnement rénal s'accompagne donc de nombreuses complications clinico-biologiques : une hypertension artérielle, une anémie, des troubles du métabolisme phospho-calcique, et une acidose métabolique. De même, l'atteinte des fonctions épuratrices conduit à la rétention de solutés biologiquement actifs, responsables de différents effets néfastes sur les systèmes cardiovasculaire, neurologique et osseux. Un grand nombre des solutés de rétention sont à considérer comme toxiques, prenant alors le nom de « toxines urémiques » [9]. Les toxines urémiques ont des effets délétères soit directs, soit indirects sur de nombreuses fonctions biologiques de l'organisme. Elles sont impliquées dans les phénomènes inflammatoires et oxydatifs favorisant la progression de la MRC, une dysfonction immunitaire, des atteintes cardiovasculaires, des perturbations hématologiques et osseuses, et une altération du métabolisme des médicaments [10–13]. Il faut cependant noter que la toxicité urémique n'est pas seulement le résultat de l'accumulation des toxines urémiques, mais aussi la conséquence de la génération insuffisante de molécules comme l'érythropoïétine et la protéine multi fonctionnelle Klotho ou d'une résistance à leur action.

Cette revue narrative a pour objet i) la définition et la classification des toxines urémiques, ii) la relation entre complications de la MRC et les toxines urémiques en prenant quelques exemples (**Figure 1**) et iii) des pistes thérapeutiques potentielles pour réduire leur

accumulation dans l'organisme et limiter ainsi leurs effets néfastes sur les différents appareils chez les patients ayant une MRC.

2. Les toxines urémiques

Une toxine urémique est définie comme une molécule qui s'accumule dans le sang circulant et les organes des patients atteints de MRC, où elle exerce des effets délétères sur diverses fonctions biologiques. Une molécule est classée comme une toxine urémique si elle possède les caractéristiques suivantes [14] :

- Elle doit être chimiquement identifiée et caractérisée ;
- Sa mesure dans les prélèvements biologiques est possible ;
- Ses concentrations dans les liquides biologiques sont élevées chez les patients insuffisants rénaux ;
- Ses effets pathologiques dépendent de sa concentration ;
- Une diminution de sa concentration est suivie d'une amélioration clinique ;
- Il est possible de reproduire les effets du syndrome urémique en administrant la molécule chez l'animal.

Selon cette définition, près de 150 molécules sont considérées comme des toxines urémiques. Elles ont été classées par le groupe EUTOX (*European Uremic Toxins Work group*) en trois groupes qui dépendent de leurs propriétés physico-chimiques [10,11].

- Le groupe des toxines urémiques hydrosolubles de faible poids moléculaire (PM < 500 Daltons [Da]), facilement éliminées par dialyse (exemples : phosphate, urée, triméthylamine-N-oxyde [TMAO]).
- Le groupe des toxines urémiques hydrosolubles de poids moléculaire supérieur à 500 Da comprend le plus souvent des peptides et des petites protéines, comme par exemple la β 2-microglobuline ou l'hormone parathyroïdienne (PTH), issues souvent du

métabolisme endogène. On les appelle les « moyennes molécules ». En raison de leur grande taille, seules des membranes de dialyse adaptées sont efficaces pour les épurer du plasma des patients (membranes de haut flux, hémodialyse, hémodiafiltration).

- Le dernier groupe se compose des toxines urémiques fortement liées aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine. Leur liaison aux protéines plasmatiques les empêche d'être dialysées, conduisant à une accumulation plasmatique progressive avec le déclin de la fonction rénale. C'est dans ce groupe que se trouvent l'indoxylsulfate, le p-crésylsulfate et l'acide indole-3-acétique (IAA).

3. Liens entre complications dans la MRC et toxines urémiques

a) Complications cardiovasculaires et toxines urémiques

Dans les pays développés, les causes de décès des patients atteints de MRC sont majoritairement cardiovasculaires [15,16]. Certaines atteintes cardiovasculaires sont particulièrement fréquentes dans la MRC, bien plus que dans la population générale, comme les calcifications vasculaires et valvulaires, contribuant majoritairement, en association avec une rigidité artérielle accrue et l'athérosclérose, à la surmortalité cardiovasculaire chez ces patients. La MRC est associée à la fois aux maladies cardiovasculaires athéromateuses (maladies coronariennes, accident vasculaire cérébral) et non athéromateuses (troubles du rythme et cardiomyopathie urémique comme cause d'insuffisance cardiaque) [17]. Dans la MRC, le risque majoré de maladie cardiovasculaire est multifactoriel, alliant facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (comme l'âge, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabac et l'hyperlipidémie) et facteurs de risque non traditionnels spécifiques de la MRC, avec notamment l'accumulation des toxines urémiques.

En effet, de nombreuses toxines urémiques sont impliquées dans la genèse et l'évolution des complications cardiovasculaires dans la MRC. Une revue détaillée sur ce sujet a été

publiée par notre groupe en 2022 [12]. Parmi les toxines urémiques contribuant le plus souvent aux complications cardiovasculaires, on retrouve les toxines urémiques de bas poids moléculaires comme le phosphate ou l'urée. Le phosphate exerce un effet direct sur les cellules musculaires lisses via le complexe calcium/phosphate et des effets indirects via le fibroblast growth factor 23 (FGF23)/Klotho et la PTH [18]. L'hyperphosphatémie est indépendamment associée au risque de calcification vasculaire et de mortalité cardiovasculaire chez des patients avec une MRC [19]. De plus, des taux élevés de l'urée sanguine ont des effets directs sur les événements cardiovasculaires et aussi des effets indirects via la carbamylation des protéines [20]. Un certain nombre d'observations permettent d'incriminer différentes « moyennes molécules » dans le risque cardiovasculaire ; c'est le cas de la bêta 2 microglobuline [21,22]. Enfin, le groupe des toxines urémiques liées aux protéines, notamment l'indoxylsulfate, est le plus étudié pour son rôle dans la pathologie cardiovasculaire. Des modèles expérimentaux suggèrent, entre autres, que l'indoxylsulfate est un inhibiteur de la réabsorption tubulaire de l'urate et du para-aminohippurate [23], un promoteur de calcifications de l'aorte et des artères périphériques [24], peut aggraver la fibrose cardiaque [25] et altérer les fonctions endothéliales [26].

b) Complications neurologiques et toxines urémiques

La MRC est associée à une haute prévalence de complications neurologiques comme les atteintes cérébrovasculaires, les troubles de la motricité, des perturbations cognitives et la dépression [27]. Les patients avec une MRC ont un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC), avec, en plus, un pronostic plus sévère que chez les sujets sans MRC [28]. Ces résultats ont été expérimentalement confirmés dans un modèle de souris urémiques après l'induction d'un AVC. Ces animaux ont accusé une perte neuronale, un recrutement de cellules gliales et une infiltration de macrophages inflammatoires plus importants que chez les témoins, et la récupération des facultés neuromotrices s'en est trouvée ralentie [29]. Les

patients atteints de MRC développent un risque élevé de troubles cognitifs, avec une altération majeure des fonctions exécutives et de l'attention [30,31].

La physiopathologie des complications neurologiques chez ces patients est complexe et repose sur la présence de plusieurs facteurs de risque, dont l'inflammation, l'hypertension artérielle, le diabète ou encore une polymédication importante [32]. Les toxines urémiques constituent une pièce du puzzle à l'origine du risque majoré d'atteintes neurologiques dans la MRC comme détaillé dans une revue personnelle de 2022 [27].

Des données récentes suggèrent que les toxines urémiques peuvent avoir un impact direct sur les neurones, notamment l'indoxylsulfate via le stress oxydant et l'apoptose des astrocytes [33]. Dans des modèles animaux urémiques, l'altération de la barrière hémato-encéphalique semble conduire à une élévation des concentrations d'indoxylsulfate et de p-cresylsulfate dans le liquide céphalo-rachidien [34]. Dans quelques cohortes de patients atteints de MRC, les symptômes neurologiques de type dépression et l'atteinte des fonctions cognitives ont été corrélés avec les concentrations plasmatiques élevées de toxines urémiques [27].

c) Complications osseuses et toxines urémiques

La diminution progressive de la fonction rénale telle qu'elle est observée dans la MRC s'accompagne d'anomalies biochimiques du métabolisme phosphocalcique, de profondes modifications du remodelage osseux et de la minéralisation osseuse (regroupées sous le terme d'ostéodystrophie rénale), et du développement de calcifications vasculaires et valvulaires. Ces troubles sont regroupés sous le terme de « troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique » (TMO-MRC) ou CKD-MBD pour « chronic kidney disease—mineral and bone disorders » [35].

L'accumulation des toxines urémiques liées aux protéines plasmatiques, notamment l'indoxylsulfate et le p-cresylsulfate participent largement aux TMO-MRC. Plusieurs facteurs sont impliqués dans la résistance osseuse à l'action de la PTH, tels que la surcharge en phosphore, la carence en calcitriol, la diminution de l'expression des récepteurs de la PTH (PTH1R) dans le tissu osseux et l'excès de toxines urémiques liées aux protéines plasmatiques [36,37]. Parmi les toxines urémiques liées aux protéines plasmatiques, l'indoxylsulfate présent en excès diminue l'expression de PTH1R dans la cellule ostéoblastique [38]. Le p-cresylsulfate altère également les fonctions ostéoblastiques en diminuant la production d'AMPC induite par la PTH, en produisant des réactifs dérivés de l'oxygène et en diminuant la viabilité des ostéoblastes, et ce en activant les voies *Janus kinases* (JNK) et *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) [39]. De plus, l'indoxylsulfate inhibe la différenciation et la fonction des ostéoclastes [40].

En corollaire, l'administration de probénécide, inhibiteur d'OAT-3, améliore la diminution d'expression de PTH1R induite par l'indoxylsulfate et améliore les fonctions ostéoblastiques [38] et ostéoclastiques [40]. L'administration d'AST-120, inhibant l'accumulation de p-cresylsulfate et d'indoxylsulfate [41], permet d'améliorer le remodelage osseux avec une normalisation de la régulation de PTH1R entre autres [42].

Ainsi, les concentrations élevées des toxines urémiques liées aux protéines plasmatiques, en particulier l'indoxylsulfate, contribuent au développement des TMO-MRC en diminuant d'une part l'expression de PTH1R et en altérant d'autre part les fonctions ostéoblastiques et ostéoclastiques.

d) Complications rénales et toxines urémiques

Dans le cadre de la prise en charge de la MRC avant le stade terminal, les mesures de prévention reposent sur la prévention des complications citées précédemment et celle de la progression de la MRC vers le stade nécessitant un traitement de suppléance. Les facteurs de progression de la MRC sont relativement bien identifiés. Les mesures de néphroprotection sont validées depuis plusieurs dizaines d'années, et comportent, en particulier, le contrôle de l'hypertension artérielle et de la rétention hydrosodée ainsi que la réduction de l'albuminurie par les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les toxines urémiques possèdent leurs propres mécanismes de néphrotoxicité, engageant alors un cercle vicieux avec leur accumulation progressive lors de l'évolution de la MRC. Les toxines entraînent dans le tubule rénal une transition du phénotype épithélial physiologique vers un phénotype pathologique de type mésenchymateux. Les toxines urémiques stimulent la synthèse d'espèces réactives de l'oxygène, qui à leur tour, induisent l'expression du Transforming Growth Factor Beta (ou TGF- β), une cytokine pro-inflammatoire [43], et du facteur de transcription NF- κ B [44,45]. Les effets des toxines urémiques, et en particulier de l'indoxylsulfate, sont médiés par la liaison de la toxine à deux récepteurs importants : aryl hydrocarbon receptor (AhR) et epidermal growth factor receptor (EGFR) également impliqués dans le remodelage vasculaire [46,47]. L'indoxylsulfate est capté par les cellules tubulaires rénales grâce aux transporteurs OAT3 (organic anion transporter 3) et OAT1 (organic anion transporter 1) [48]. Cette capture entraîne la production de radicaux libres tels que les superoxydes en activant Nox4 (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase 4). Les radicaux libres générés en excès activent le facteur NF- κ B (nuclear factor-kappa B) qui stimule l'expression de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1). De plus, l'excès d'indoxylsulfate est associé à la fibrose rénale notamment par l'activation de mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) dans le tissu rénal [49]. Des études épidémiologiques menées en Asie ont montré que l'utilisation de l'AST-120, un

adsorbant oral des indoles, permet de réduire les concentrations circulantes d'indoxylsulfate et de limiter la progression de la MRC [50]. Cependant, ces résultats encourageants sur la limitation de la progression de la MRC n'ont pas été retrouvés dans une étude internationale ultérieure portant sur un échantillon bien plus grand [51].

e) Pharmacocinétique des médicaments et toxines urémiques

Le rein joue un rôle central en pharmacologie. Son importance ne se limite pas aux médicaments ou métabolites hydrosolubles qui sont éliminés par voie urinaire. La MRC n'est pas seulement associée à une diminution de l'excrétion rénale de médicaments et de leurs métabolites, mais influence aussi significativement des voies d'élimination non rénale.

Ainsi, plusieurs études ont montré que la MRC affecte également la métabolisation, la distribution ainsi que l'élimination non rénale des médicaments [52]. La MRC modifie aussi la réponse aux médicaments en altérant leurs pharmacodynamie, efficacité et sécurité.

Ainsi différents exemples suggèrent que les toxines urémiques influencent les enzymes du métabolisme et les transporteurs des médicaments dans divers organes (intestin, foie, reins et cerveau). Dans le cadre de la métabolisation des médicaments, diverses enzymes de phase I (phase de fonctionnalisation) et de phase II (phase de conjugaison) les prennent en charge dont les cytochromes P450, SULT, UGT... Or les toxines urémiques sont capables d'altérer l'activité et l'expression de ces enzymes. C'est ce qui est montré dans le travail de Tsujimoto et coll. montrant que le métabolisme du paracétamol via le cytochrome CYP1A2 est inhibé par du sérum de patients atteints de MRC au stade terminal dans un modèle de microsomes hépatiques humains [53]. Dans une autre étude, la formation du métabolite actif du losartan par le CYP2C9 passe de 100 % à 40 % sous l'effet de l'inhibition de l'activité de ce cytochrome par l'indoxylsulfate et le p-cresylsulfate [54].

La distribution des médicaments dépend de leur liaison aux protéines plasmatiques. Or, l'accumulation d'urée avec la progression de la MRC entraîne une carbamylation des protéines, ce qui réduit l'affinité de l'albumine pour les médicaments acides. D'autres toxines urémiques se lient à l'albumine sur les mêmes sites de liaison que des médicaments, ce qui permet d'envisager une compétition entre toxines urémiques et médicament. De plus, certains médicaments doivent passer à travers la barrière hémato-encéphalique pour exercer leurs effets cérébraux. Or la compétition entre toxines urémiques et médicaments dans l'import cérébral est susceptible de réduire le passage du médicament.

En ce qui concerne l'élimination rénale des médicaments, elle fait intervenir pour certains d'entre eux des transporteurs membranaires. L'indoxylsulfate, le p-cresylsulfate et l'indole acétique acide sont connus pour inhiber les transporteurs OAT1/OAT3. Pour de nombreux médicaments, la prise en charge de leur sécrétion dans le tubule rénal par des transporteurs OAT1/OAT3, est diminuée chez des patients atteints de MRC par rapport aux sujets sains. Cela reflète une action inhibitrice des toxines urémiques sur l'élimination tubulaire des médicaments portant sur les substrats de ces transporteurs [56].

Les nombreuses comorbidités des patients ayant une MRC conduisent fréquemment à une polypharmacie [57,58]. Le maniement des médicaments chez de tels patients est particulièrement difficile, notamment en raison du risque accru d'effets indésirables [59]. Les toxines urémiques peuvent jouer un rôle dans ce maniement difficile.

4. Pistes potentielles pour réduire l'accumulation des toxines urémiques dans l'organisme

a) Interventions non pharmacologiques

Régime alimentaire

Comme certaines toxines urémiques sont issues du microbiote intestinal, il semble possible qu'une modulation de ce microbiote via un changement de régime alimentaire puisse réduire la production intestinale de toxines urémiques ou de leurs précurseurs. Ainsi les régimes à base de végétaux et de plantes peuvent avoir des effets bénéfiques chez les patients atteints de MRC, réduisant les concentrations d'indoxylsulfate et de p-crésylsulfate sériques [60].

Dans la MRC, il existe une relation directe entre le rapport protéines/fibres alimentaires et les concentrations circulantes d'indoxylsulfate et de p-crésylsulfate. Di Iorio et al. ont montré que des régimes alimentaires de type méditerranéen et très pauvres en protéines peuvent abaisser les concentrations sériques d'indoxylsulfate et de p-crésylsulfate et rétablir l'étanchéité intestinale chez les patients atteints de MRC [60]. Chez des patients avec une MRC au stade terminal traités par hémodiafiltration, les concentrations plasmatiques d'indoxylsulfate et de p-crésylsulfate étaient plus faibles lorsqu'ils suivaient un régime alimentaire végétarien en comparaison avec un régime non végétarien [61].

De même, une étude réalisée chez des personnes ayant une fonction rénale normale a révélé que la production d'indoxylsulfate et de p-crésylsulfate était nettement plus faible chez les végétariens que chez les individus consommant un régime sans restriction [62]. De plus, les régimes végétariens contiennent moins de lécithine, de choline et de L-carnitine ; cela pourrait entraîner une production moindre de TMAO [63].

Prébiotiques et probiotiques

L'utilisation de prébiotiques et probiotiques pour moduler le métabolisme bactérien peut constituer une autre cible thérapeutique intéressante pour limiter la production excessive de TU d'origine intestinale (ex. : indoxylsulfate et p-crésylsulfate) [64]. À titre d'exemple, chez des patients hémodialysés, Meijers et al ont montré que l'administration du prébiotique

inuline enrichi en oligofructose réduisait de façon significative les concentrations sériques de p-cresylsulfate, mais pas d'indoxylsulfate [65].

Méthode d'épuration extrarénale

Pour les patients au stade d'IRTT, une augmentation de l'élimination des toxines urémiques par une technique de dialyse plus efficace représente une stratégie pour limiter leur élévation dans le sang circulant. Malheureusement, les toxines urémiques fortement liées aux protéines plasmatiques sont difficiles à éliminer par les méthodes de dialyse conventionnelles.

Afin d'optimiser leur élimination par cette voie, différentes techniques ont été testées [66], comme l'association des techniques diffusive et convective en pré ou post-hémodiafiltration [67,68]. L'utilisation pendant la séance d'hémodialyse d'adsorbants fixés sur la membrane du dialyseur (albumine, monolithe nanoporeux, charbon activé, microparticules hautement poreuses) a également conduit à des résultats intéressants. Une autre méthode consiste à utiliser des molécules ayant une affinité pour l'albumine supérieure à celle des toxines urémiques. Ces dernières déplacent les toxines urémiques liées aux protéines et augmentent la fraction libre éliminable par dialyse. Différentes molécules ont été testées comme, par exemple, l'octanoate de sodium [69], le furosémide ou encore l'ibuprofène [70,71].

Transplantation rénale

Chez les patients qui ont atteint le stade d'IRTT, lorsque c'est possible, la transplantation rénale est une option alternative pour normaliser les concentrations sériques des toxines urémiques. En effet, il a été démontré que par rapport aux concentrations d'avant la transplantation rénale, à un mois de cet évènement, les concentrations de toxines urémiques sériques retrouvaient des niveaux proches de la normale, en étant même inférieures aux concentrations observées chez les patients en MRC à un niveau de fonction rénale identique

[72].

b) Interventions pharmacologiques

Chélateurs du phosphate

Les médicaments chélateurs du phosphate (calciques ou non calciques) sont administrés pour corriger l'hyperphosphatémie des patients dialysés et non dialysés. Du fait de leurs mécanismes d'action, un effet potentiel sur les toxines urémiques issues du microbiote aurait pu être envisagé. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par les études observationnelles ou interventionnelles, comme résumé dans une revue récente [73].

AST-120

L'AST-120 (Kremezin® ; Kureha Chemical Industry Co Ltd, Tokyo, Japon) est un médicament de type chélateur carboné, commercialisé en Asie uniquement. Il se fixe aux précurseurs des toxines urémiques nouvellement formées dans l'intestin, empêchant leur passage dans le sang circulant et limitant ainsi l'élévation de leurs concentrations, de l'indoxylsulfate notamment. Toutefois, l'efficacité clinique de l'AST ne fait pas consensus [74]. En effet, si les études expérimentales *in vitro* et *in vivo* [34,75] ont bien démontré son efficacité, les études cliniques n'ont pas permis de confirmer ces résultats encourageants [76–79].

5. Conclusion

Plusieurs éléments de preuve sont en faveur d'un lien important entre les toxines urémiques et les complications de la MRC. À l'heure actuelle, la prise en charge de ces complications est centrée sur des stratégies thérapeutiques ayant pour but non pas de traiter les causes de la toxicité urémique, mais seulement de réduire ses conséquences, comme par exemple l'utilisation des hypolipémiants pour corriger les troubles lipidiques ou encore

l'administration de médicaments pour diminuer la sévérité de l'inflammation ou du stress oxydatif. Mais comme les toxines urémiques sont à l'origine d'un grand nombre des complications de la MRC (**Figure 2**), il nous paraît important de cibler plutôt les toxines urémiques directement afin d'obtenir une diminution de l'inflammation et du stress oxydatif à la source. Par conséquent, les toxines urémiques représentent d'importantes cibles thérapeutiques potentielles. Des efforts de recherche plus soutenus nous semblent nécessaires ayant pour objectif de réduire leurs production et rétention et limiter ainsi leurs effets néfastes sur les différents systèmes de l'organisme afin de traiter les patients atteints de MRC de façon plus appropriée.

Conflits d'intérêt

SL n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer. TBD rapporte avoir reçu des honoraires des sociétés Kyowa Hakko Kirin, Astellas et Glaxo Smith Kline. ZAM rapporte avoir reçu des subventions pour le projet CKD REIN et d'autres projets de recherche d'Amgen, Baxter, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline, Merck Sharp et Dohme-Chibret, Sanofi-Genzyme, Lilly, Otsuka, Astra Zeneca, Vifor et le gouvernement français, ainsi que frais et subventions aux organismes de bienfaisance d'Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim et GlaxoSmithKline.

Titres et légendes des figures

Figure 1 : Complications potentiellement liées aux toxines urémiques dans la maladie rénale chronique

Figure 2 : Stratégies thérapeutiques potentielles pour réduire l'accumulation des toxines urémiques et leurs conséquences

Légende de la Figure 2 :

En plus des interventions pharmacologiques qui ciblent directement les complications de la maladie rénale chronique (correction de l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle et les anomalies osseuses), les toxines urémiques et leurs conséquences sont des cibles thérapeutiques intéressantes en visant une baisse de leurs concentrations (via l'alimentation, certains médicaments ou le traitement de suppléance) et à limiter l'inflammation et le stress oxydant induits. Certaines pistes ont démontré des résultats probants (flèche pleine), quand d'autres sont plus contestés (flèche pointillée)

RÉFÉRENCES

- [1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet Lond Engl* 2017;389:1238–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- [2] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17–28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>.
- [3] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–47. <https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>.
- [4] Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *The Lancet* 2012;379:815–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6).
- [5] Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047. <https://doi.org/10.1136/bmj.39001.657755.BE>.
- [6] James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet* 2010;375:1296–309. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62004-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62004-3).
- [7] Rapport annuel REIN 2019 - Agence de Biomédecine n.d. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf.
- [8] Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1736–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
- [9] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825–30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>.
- [10] 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;63:1934–43. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x>.
- [11] Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2021:CJN.02660221. <https://doi.org/10.2215/CJN.02660221>.
- [12] El Chamieh C, Liabeuf S, Massy Z. Uremic Toxins and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: What Have We Learned Recently beyond the Past Findings? *Toxins* 2022;14:280. <https://doi.org/10.3390/toxins14040280>.
- [13] Cunha RS da, Azevedo CAB, Falconi CA, Ruiz FF, Liabeuf S, Carneiro-Ramos MS, et al. The Interplay between Uremic Toxins and Albumin, Membrane Transporters and Drug Interaction. *Toxins* 2022;14:177. <https://doi.org/10.3390/toxins14030177>.
- [14] Glasscock RJ. Uremic Toxins: What Are They? An Integrated Overview of Pathobiology and Classification. *J Ren Nutr* 2008;18:2–6. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2007.10.003>.
- [15] Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112–9. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470>.

- [16] Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2504–11. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>.
- [17] Villain C, Metzger M, Combe C, Fouque D, Frimat L, Jacquelinet C, et al. Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2020;35:827–36. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy277>.
- [18] Gross P, Six I, Kamel S, Massy ZA. Vascular Toxicity of Phosphate in Chronic Kidney Disease. *Circ J* 2014;78:2339–46. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0735>.
- [19] Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009;20:381–7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008040349>.
- [20] Laville SM, Couturier A, Lambert O, Metzger M, Mansencal N, Jacquelinet C, et al. Urea levels and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2022:gfac045. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac045>.
- [21] Ginanjar E, Alwi I, Lydia A, Immanuel S, Yamin M, Indrajaya T, et al. The Association of β 2-Microglobulin and Fibroblast Growth Factor 23 with Major Adverse Cardiac Event in Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *Acta Medica Indones* 2021;53:5–12.
- [22] Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryneck N, Glorieux G, Lemke H-D, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int* 2012;82:1297–303. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.301>.
- [23] Boumendil-Podevin EF, Podevin RA, Richet G. Uricosuric agents in uremic sera. Identification of indoxyl sulfata and hippuric acid. *J Clin Invest* 1975;55:1142–52. <https://doi.org/10.1172/JCI108031>.
- [24] Kuo K-L, Zhao J-F, Huang P-H, Guo B-C, Tarng D-C, Lee T-S. Indoxyl sulfate impairs valsartan-induced neovascularization. *Redox Biol* 2020;30:101433. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101433>.
- [25] Lekawanvijit S, Kompa AR, Manabe M, Wang BH, Langham RG, Nishijima F, et al. Chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis is ameliorated by reducing circulating levels of a non-dialysable uremic toxin, indoxyl sulfate. *PloS One* 2012;7:e41281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041281>.
- [26] Lano G, Laforêt M, Von Kotze C, Perrin J, Addi T, Brunet P, et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Activation and Tissue Factor Induction by Fluid Shear Stress and Indoxyl Sulfate in Endothelial Cells. *Int J Mol Sci* 2020;21:E2392. <https://doi.org/10.3390/ijms21072392>.
- [27] Liabeuf S, Pepin M, Franssen CFM, Viggiano D, Carriazo S, Gansevoort RT, et al. Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2021;37:ii33–44. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab223>.
- [28] Chillon J-M, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2016;31:1606–14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv315>.
- [29] Hénaut L, Grissi M, Brazier F, Assem M, Poirot-Leclercq S, Lenglet G, et al. Cellular and molecular mechanisms associated with ischemic stroke severity in female mice with chronic kidney disease. *Sci Rep* 2019;9:6432. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42933-0>.

- [30] Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013;80:471–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f>.
- [31] Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, Le Blanc P, Kusek JW, Sehgal AR, et al. Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Older Adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Cognitive Study: CHRONIC KIDNEY DISEASE AND COGNITIVE FUNCTION. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:338–45. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x>.
- [32] Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019;74:782–90. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017>.
- [33] Lin Y-T, Wu P-H, Tsai Y-C, Hsu Y-L, Wang HY, Kuo M-C, et al. Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis Through Oxidative Stress and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway Inhibition in Human Astrocytes. *J Clin Med* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8020191>.
- [34] Sato E, Saigusa D, Mishima E, Uchida T, Miura D, Morikawa-Ichinose T, et al. Impact of the Oral Adsorbent AST-120 on Organ-Specific Accumulation of Uremic Toxins: LC-MS/MS and MS Imaging Techniques. *Toxins* 2017;10:19. <https://doi.org/10.3390/toxins10010019>.
- [35] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
- [36] Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1345–54. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.60>.
- [37] Barreto FC, Barreto DV, Canziani MEF, Tomiyama C, Higa A, Mozar A, et al. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol* 2014;36:289–96. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140042>.
- [38] Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int* 2007;71:738–43. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002097>.
- [39] Tanaka H, Iwasaki Y, Yamato H, Mori Y, Komaba H, Watanabe H, et al. p-Cresyl sulfate induces osteoblast dysfunction through activating JNK and p38 MAPK pathways. *Bone* 2013;56:347–54. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.002>.
- [40] Mozar A, Louvet L, Godin C, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S, et al. Indoxyl sulphate inhibits osteoclast differentiation and function. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2176–81. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr647>.
- [41] 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;5:14381–14381. <https://doi.org/10.1038/srep14381>.
- [42] Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A, et al. Administration of oral charcoal adsorbent (AST-120) suppresses low-turnover bone progression in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2768–74. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl311>.
- [43] Sun C-Y, Chang S-C, Wu M-S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PloS One* 2012;7:e34026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034026>.

- [44] Miyazaki T, Ise M, Seo H, Niwa T. Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S15-22.
- [45] Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003;63:1671–80. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00906.x>.
- [46] Sallée M, Dou L, Cerini C, Poitevin S, Brunet P, Burtey S. The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Toxins* 2014;6:934–49. <https://doi.org/10.3390/toxins6030934>.
- [47] Sun C-Y, Young G-H, Hsieh Y-T, Chen Y-H, Wu M-S, Wu V-C, et al. Protein-bound uremic toxins induce tissue remodeling by targeting the EGF receptor. *J Am Soc Nephrol JASN* 2015;26:281–90. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010021>.
- [48] Niwa T. UREMIC TOXICITY OF INDOXYL SULFATE n.d.:12.
- [49] Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, et al. Association of Kidney Function With Coronary Atherosclerosis and Calcification in Autopsy Samples From Japanese Elders: The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:21–30. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.06.034>.
- [50] Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S23-28.
- [51] 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 JASN* 2015;26:1732–46. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010042>.
- [52] Naud J, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Current Understanding of Drug Disposition in Kidney Disease. *J Clin Pharmacol* 2012;52:10S-22S. <https://doi.org/10.1177/0091270011413588>.
- [53] Tsujimoto M, Sugimoto S, Nagatomo M, Furukubo T, Izumi S, Yamakawa T, et al. Possibility of Decrease in CYP1A2 Function in Patients With End-Stage Renal Disease: Dysfunction in CYP1A2 in HD Patients. *Ther Apher Dial* 2014;18:174–80. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12100>.
- [54] Tsujimoto M, Higuchi K, Shima D, Yokota H, Furukubo T, Izumi S, et al. Inhibitory effects of uraemic toxins 3-indoxyl sulfate and *p*-cresol on losartan metabolism *in vitro*. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:133–8. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.01.0015>.
- [55] Michaud J, Nolin TD, Naud J, Dani M, Lafrance J-P, Leblond FA, et al. Effect of hemodialysis on hepatic cytochrome P450 functional expression. *J Pharmacol Sci* 2008;108:157–63. <https://doi.org/10.1254/jphs.08042fp>.
- [56] Hsueh C-H, Yoshida K, Zhao P, Meyer TW, Zhang L, Huang S-M, et al. Identification and Quantitative Assessment of Uremic Solutes as Inhibitors of Renal Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3. *Mol Pharm* 2016;13:3130–40. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00332>.
- [57] Liabeuf S, Laville M. Drug prescription in patients with chronic kidney disease: a true challenge. *Nephrol Dial Transplant* 2020:gfaa164. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa164>.
- [58] Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2811–23. <https://doi.org/10.1111/bcp.13738>.

- [59] Laville SM, Gras-Champel V, Moragny J, Metzger M, Jacquelinet C, Combe C, et al. Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1090–102. <https://doi.org/10.2215/CJN.01030120>.
- [60] Di Iorio BR, Rocchetti MT, De Angelis M, Cosola C, Marzocco S, Di Micco L, et al. Nutritional Therapy Modulates Intestinal Microbiota and Reduces Serum Levels of Total and Free Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Chronic Kidney Disease (Medika Study). *J Clin Med* 2019;8:E1424. <https://doi.org/10.3390/jcm8091424>.
- [61] 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;20:610–7. <https://doi.org/10.1111/hdi.12414>.
- [62] 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;7:982–8. <https://doi.org/10.2215/CJN.12491211>.
- [63] Crimarco A, Springfield S, Petlura C, Streaty T, Cunanan K, Lee J, et al. A randomized crossover trial on the effect of plant-based compared with animal-based meat on trimethylamine-N-oxide and cardiovascular disease risk factors in generally healthy adults: Study With Appetizing Plantfood-Meat Eating Alternative Trial (SWAP-MEAT). *Am J Clin Nutr* 2020;112:1188–99. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa203>.
- [64] Vanholder RC, Eloit S, Glorieux GLRL. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis* 2016;67:664–76. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.029>.
- [65] Meijers BKI, Preter VD, 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;25:219–24. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp414>.
- [66] Florens N, Yi D, Juillard L, Soulage CO. Using binding competitors of albumin to promote the removal of protein-bound uremic toxins in hemodialysis: Hope or pipe dream? *Biochimie* 2018;144:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.09.018>.
- [67] Paats J, Adoberg A, Arund J, Dhondt A, Fernström A, Fridolin I, et al. Serum Levels and Removal by Haemodialysis and Haemodiafiltration of Tryptophan-Derived Uremic Toxins in ESKD Patients. *Int J Mol Sci* 2020;21:1522. <https://doi.org/10.3390/ijms21041522>.
- [68] Meert N, Eloit S, Schepers E, Lemke H-D, Dhondt A, Glorieux G, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2624–30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq803>.
- [69] de Loor H, Meijers BKI, Meyer TW, Bammens B, Verbeke K, Dehaen W, et al. Sodium octanoate to reverse indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate albumin binding in uremic and normal serum during sample preparation followed by fluorescence liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2009;1216:4684–8. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.04.015>.
- [70] Tao X, Thijssen S, Kotanko P, Ho C-H, Henrie M, Stroup E, et al. Improved dialytic removal of protein-bound uraemic toxins with use of albumin binding competitors: an in vitro human whole blood study. *Sci Rep* 2016;6:23389. <https://doi.org/10.1038/srep23389>.
- [71] Madero M, Cano KB, Campos I, Tao X, Maheshwari V, Brown J, et al. Removal of Protein-Bound Uremic Toxins during Hemodialysis Using a Binding Competitor. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:394–402. <https://doi.org/10.2215/CJN.05240418>.

- [72] Liabeuf S, Laville SM, Glorieux G, Cheddani L, Brazier F, Titeca Beauport D, et al. Difference in Profiles of the Gut-Derived Tryptophan Metabolite Indole Acetic Acid between Transplanted and Non-Transplanted Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21062031>.
- [73] Laville SM, Massy ZA, Kamel S, Chillon JM, Choukroun G, Liabeuf S. Intestinal Chelators, Sorbants, and Gut-Derived Uremic Toxins. *Toxins* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/toxins13020091>.
- [74] Yamaguchi J, Tanaka T, Inagi R. Effect of AST-120 in Chronic Kidney Disease Treatment: Still a Controversy? *Nephron* 2017;135:201–6. <https://doi.org/10.1159/000453673>.
- [75] Nakada Y, Onoue K, Nakano T, Ishihara S, Kumazawa T, Nakagawa H, et al. AST-120, an Oral Carbon Absorbent, Protects against the Progression of Atherosclerosis in a Mouse Chronic Renal Failure Model by Preserving sFlt-1 Expression Levels. *Sci Rep* 2019;9:15571. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51292-9>.
- [76] Bennis Y, Cluet Y, Titeca-Beauport D, El Esper N, Ureña P, Bodeau S, et al. The Effect of Sevelamer on Serum Levels of Gut-Derived Uremic Toxins: Results from In Vitro Experiments and A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Toxins* 2019;11:279. <https://doi.org/10.3390/toxins11050279>.
- [77] Goto S, Yoshiya K, Kita T, Fujii H, Fukagawa M. Uremic Toxins and Oral Adsorbents: Uremic Toxins and Oral Adsorbents. *Ther Apher Dial* 2011;15:132–4. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2010.00891.x>.
- [78] 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;26:1732–46. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010042>.
- [79] Cha R, Kang SW, Park CW, Cha DR, Na KY, Kim SG, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Intestinal Sorbent AST-120 on Renal Function Deterioration in Patients with Advanced Renal Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:559–67. <https://doi.org/10.2215/CJN.12011214>.

Figure 1

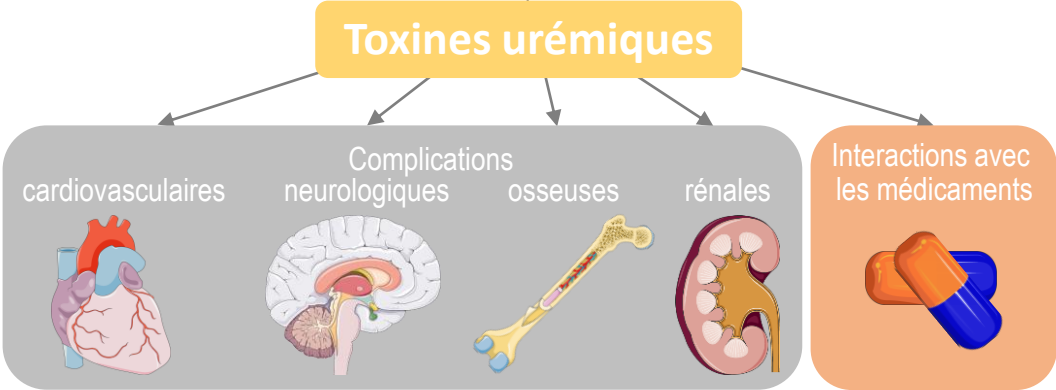
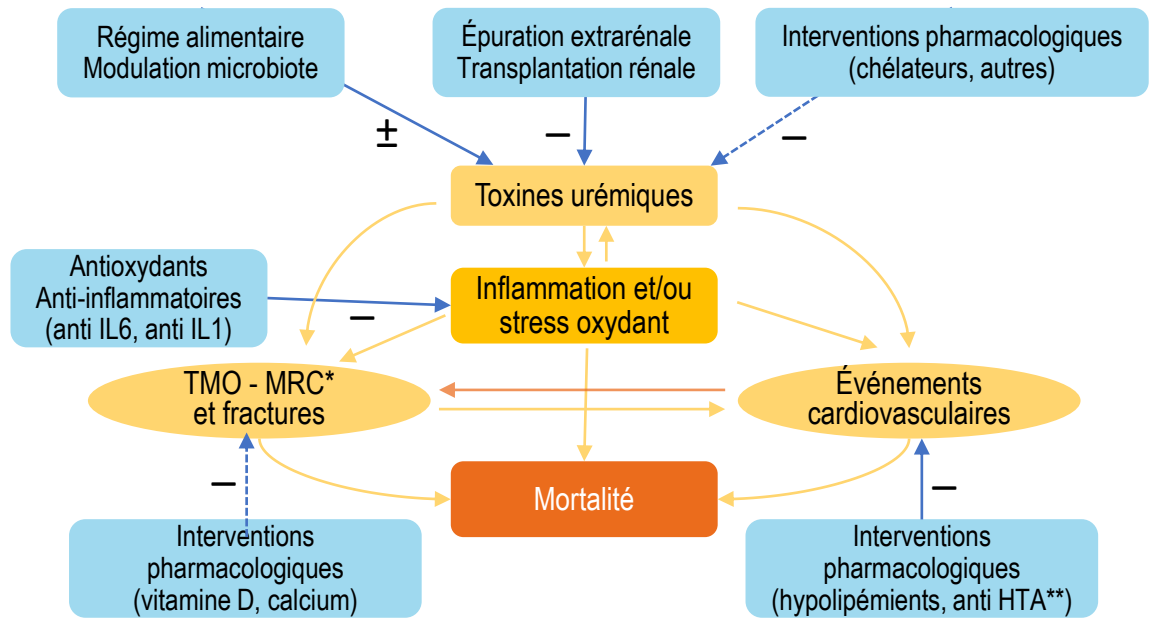


Figure 2



* : troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique

** : antihypertenseurs