

Increased Blood-Brain Barrier Permeability and Cognitive Impairment in Patients With ESKD

Mickaël Bobot, Eric Guedj, Noémie Resseguier, Julien Faraut, Philippe Garrigue, Vincent Nail, Guillaume Hache, Sandra Gonzalez, Nathalie McKay, Romain Vial, Dammar Bouchouareb, Guillaume Lano, Noémie Jourde-Chiche, Ariane Duval-Sabatier, Fabrice Guillaume, Benjamin Guillet, Stéphane Burtey

Publication : Kidney Int Reports, Volume 9, Issue 10, Pages 2988-2995, October 2024
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.07.021>

Mots-clés : Barrière hémato-encéphalique, atteinte cognitive, indoxyl sulfate, axe rein-cerveau, toxines urémiques, maladie rénale chronique

Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) est associée à un risque accru d'atteinte cognitive. Les troubles cognitifs, comme une atteinte de la mémoire, apparaissent de façon plus précoce que dans la population générale, et s'aggravent avec le déclin du DFG. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les troubles cognitifs au cours de la MRC sont insuffisamment compris mais l'accumulation des toxines urémiques, comme l'indoxyl sulfate, semble y jouer un rôle important. En particulier, dans plusieurs modèles animaux de MRC, il a été démontré que la MRC était associée à une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique (BHE), corrélée aux atteintes cognitives comme la mémoire, et en lien avec l'activation d'aryl hydrocarbon receptor (AhR) secondaire à l'accumulation d'indoxyl sulfate. La rupture de la BHE est par ailleurs un mécanisme central dans plusieurs pathologies systémiques et neurodégénératives responsables d'atteintes cognitives.

L'objectif de l'étude BREIN est de confirmer l'existence d'une augmentation de perméabilité de la BHE chez l'homme.

Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective comparative monocentrique. Les patients adultes présentant une MRC stade 5 en hémodialyse chronique depuis plus de 3 mois étaient inclus. Les volontaires sains étaient appariés en âge (± 5 ans), sexe et niveau d'étude à un patient.

Les critères de non-inclusion étaient : la grossesse, une incapacité à donner son consentement, un antécédent de maladie neurologique, psychiatrique ou neurodégénérative, d'AVC, de coronaropathie non-équilibrée, une infection ou une néoplasie active, une HTA non équilibrée

(PAS > 160 mmHg avant l'inclusion), un traitement avec potentiel effet neuro-cognitif (anticholinergiques, antidépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques) ou par AINS ; et pour les patients une inobservance des séances de dialyse ou une dose de dialyse de moins de 12h par semaine

Le critère de jugement principal était la perméabilité de la BHE à la scintigraphie SPECT/CT cérébrale au ^{99m}Tc -DTPA. Une augmentation de la concentration cérébrale de ce radiotracer étant le reflet d'un passage pathologique à travers la BHE. Elle était quantifiée en calculant la radioactivité cérébrale du radiotracer rapportée à la dose de radioactivité injectée par un médecin nucléaire, en aveugle des données rénales. Une batterie de tests cognitifs évaluait la mémoire visuelle et auditive, le langage, l'attention, l'abstraction, les fonctions exécutives, l'orientation et une composante dépressive. Un prélèvement sanguin pour dosage des toxines urémiques et du potentiel d'activation d'AhR était réalisé.

Résultats

29 participants ont été inclus : 15 patients hémodialysés (depuis 6 ans en moyenne) et 14 volontaires sains appariés. L'âge moyen des participants était de 50 ans avec 57% d'hommes. Il n'y avait pas de différence entre les 2 populations dans la répartition des comorbidités, exceptée à l'HTA, plus fréquente chez les patients (71% vs. 21%, $p=0,039$).

Il existait une augmentation de la perméabilité de la BHE évaluée à la scintigraphie cérébrale chez les patients MRC avec une concentration cérébrale du radiotracer 2 fois plus importante que chez les volontaires sains : $0,29 \pm 0,07$ %AI vs. $0,14 \pm 0,06$ %AI, $p=0,002$.

Les patients MRC présentaient comme attendu des concentrations sériques des toxines urémiques indoxyl sulfate, paracresyl sulfate et acide indole acétique plus élevées que les contrôles, ainsi qu'un potentiel d'activation d'AhR plus élevé.

Il existait une très forte prévalence de 79% d'atteintes cognitives au moins légères (score MoCA total < 27/30) chez les patients hémodialysés, non précédemment diagnostiqués. Les fonctions cognitives étaient davantage altérées dans le groupe des patients hémodialysés avec un score MoCA plus altéré que chez les volontaires sains (21,9 vs. 27,3, $p=0,007$), en particulier une atteinte de l'attention, de la mémoire et du langage, un score de dépression plus importante (8,7 vs. 2,7, $p=0,021$), et un score au test des portes (mémoire visuelle à court terme) plus altéré (12,5 vs. 16,5, $p=0,005$), ainsi que davantage de plaintes de difficultés cognitives dans la vie quotidienne. Il existait une corrélation inverse entre le score MoCA et la perméabilité de la BHE sur l'ensemble de la population de l'étude ($r=-0,60$, $p=0,001$).

Points forts

Cette étude démontre l'existence d'une perméabilité accrue de la BHE au cours de la MRC sévère chez l'homme, venant confirmer des résultats pré-cliniques chez l'animal, et ce chez une population en hémodialyse plutôt jeune et relativement peu comorbide. Il s'agit de la première étude évaluant la perméabilité de la BHE chez des patients hémodialisés chroniques, par rapport à des volontaires sains appariés, et proposant une évaluation cognitive détaillée. Cette perméabilité de la BHE apparaît comme un mécanisme pouvant participer à expliquer l'atteinte cognitive, les fréquentes atteintes neurovasculaires (microhémorragies cérébrales, lésions de la substance blanche), et la susceptibilité aux AVC au cours de la MRC.

Points faibles

Il s'agit d'une étude pilote de faible effectif, limitant sa puissance statistique. De fait, dans le groupe de patients hémodialisés (n=15), aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la perméabilité de la BHE et les tests cognitifs d'une part, et les concentrations de toxines urémiques d'autre part. Les tests cognitifs étaient réalisés durant la séance d'hémodialyse chez les patients, et la diminution du débit sanguin cérébral, décrite comme étant d'environ 10% au cours d'une séance d'hémodialyse, a pu avoir un impact potentiel sur les résultats de ces tests.

Dr Mickaël BOBOT pour les *commissions Soins Intensifs et Néphrologie clinique* de la SFNDT