

# Atteinte neurocognitive et barrière hémato-encéphalique au cours de la maladie rénale chronique : rôle des toxines urémiques

## *Cognitive impairment and the blood-brain barrier in chronic kidney disease: role of the uremic toxins*

Mickaël Bobot<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre de néphrologie et transplantation rénale, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, France

<sup>2</sup>Aix-Marseille Université, Inserm 1263, INRAE 1260, C2VN, CERIMED, Marseille, France

@ Correspondance : M. Bobot  
mickael.bobot@ap-hm.fr

### ▼ Résumé

Les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) présentent un risque accru de troubles neurocognitifs par rapport à la population générale, se présentant sous la forme d'une démence vasculaire. Ces troubles cognitifs interviennent précocement dans la maladie rénale et évoluent en parallèle au déclin du débit de filtration glomérulaire. Ils concernent 30 à 80 % des patients au stade 5 de la MRC. La transplantation rénale n'améliore que partiellement les troubles cognitifs. Dans cette revue narrative, nous résumons l'épidémiologie et les données cliniques et expérimentales récentes sur les troubles cognitifs dans la MRC, et nous en abordons les mécanismes spécifiques potentiels. Parmi les facteurs associés aux atteintes cognitives, l'accumulation des toxines urémiques, comme l'indoxyl sulfate, apparaît comme un facteur de risque spécifique de déclin cognitif. Ces toxines possèdent une toxicité endothéliale pouvant perturber l'endothélium cérébral. La rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est un mécanisme impliqué dans plusieurs pathologies neuro-dégénératives et des maladies systémiques à tropisme cérébral. Les résultats de travaux expérimentaux récents dans la MRC indiquent que la rupture de la BHE semble être un mécanisme important des troubles cognitifs au cours de la MRC. Dans les modèles murins de MRC, la perméabilité accrue de la BHE est liée à l'atteinte de la mémoire et à l'activation d'*Aryl hydrocarbon Receptor* suite à l'accumulation d'indoxyl sulfate circulant. Cette rupture de la BHE pourrait également avoir des conséquences néfastes sur la susceptibilité aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) et à la neurotoxicité médicamenteuse chez les patients MRC.

• Mots clés : troubles cognitifs, maladie rénale chronique, barrière hémato-encéphalique, toxines urémiques, maladie cérébrovasculaire, axe rein-cerveau

### ▼ Abstract

*Patients with chronic kidney disease (CKD) have an increased risk of cognitive disorders, presenting as vascular dementia, compared with the general population. These cognitive disorders occur early during the course of the kidney disease and evolve in parallel with the decline in glomerular filtration rate. They*

Pour citer cet article : Bobot M. Atteinte neurocognitive et barrière hémato-encéphalique au cours de la maladie rénale chronique : rôle des toxines urémiques. *Nephrol Ther* 2023 ; 19 : 607-616. doi : 10.1684/ndt.2023.51

*affect 30 to 80 % of patients with stage 5 CKD. Kidney transplantation only partially improves cognitive impairment. In this narrative review, we summarize the epidemiology and recent clinical and experimental data on cognitive impairment in CKD and discuss the potential specific mechanisms. Among the factors associated with cognitive impairment, the accumulation of uremic toxins such as indoxyl sulfate appears to be a specific risk factor for cognitive decline. These toxins have an endothelial toxicity that can disrupt the cerebral endothelium. The rupture of the blood-brain barrier (BBB) is a mechanism implicated in several neurodegenerative pathologies and systemic diseases with cerebral tropism. Recent experimental findings in CKD indicate that disruption of the BBB appears to be an important mechanism behind cognitive impairment in CKD. In murine models of CKD, increased BBB permeability is linked to memory impairment and aryl hydrocarbon receptor activation following accumulation of circulating indoxyl sulfate. This disruption of the BBB could also have harmful consequences for stroke susceptibility and drug neurotoxicity in CKD patients.*

• *Key words: cognitive disorders, chronic kidney disease, blood-brain barrier, uremic toxins, cerebrovascular disease, kidney-brain axis*

## Atteintes neurocognitives au cours de la maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) s'accompagne d'une altération fréquente des fonctions cognitives comme la mémoire [1-4]. La prévalence de ces atteintes cognitives peut atteindre 30 à 80 % des patients chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [1], soit au moins deux fois plus que dans la population générale [5]. Le dépistage des troubles cognitifs au cours de la MRC par les néphrologues et les gériatres est primordial car ils peuvent avoir un retentissement important sur la vie quotidienne des patients et leur entourage, et leur adhésion au traitement [6]. Les atteintes neurocognitives au cours de la MRC font l'objet d'un intérêt croissant et le réseau de recherche européen CONNECT (*COgnitive decline in Nephro-Neurology: European Cooperative Target*) a récemment été mis en place sur cette thématique [6, 7].

Dans cette mise au point narrative, nous résumons l'épidémiologie et les données cliniques et expérimentales récentes sur les troubles cognitifs dans la MRC, nous en abordons les mécanismes spécifiques potentiels, en détaillant les données relatives à l'accumulation de toxines urémiques et à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

## Épidémiologie

Cette altération existe dès les stades précoces de la MRC, sa gravité est corrélée au déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) [8] et se présente sous la forme d'une démence vasculaire précoce dont la physiopathologie est

insuffisamment comprise [1, 9]. De plus, la MRC apparaît comme un facteur de risque indépendant de développer une démence. En particulier, un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> est associé à une augmentation importante de l'incidence de démence vasculaire (HR : 2,56 [1,42-4,63], p = 0,002) ou de démence toutes causes confondues (HR : 2,44 [1,79-3,34], p < 0,001) [10]. Les performances cognitives semblent les plus altérées au cours de la MRC sont l'orientation, l'attention et le langage [11]. Il ne semble pas exister de corrélation entre ces atteintes cognitives et des modifications structurales cérébrales à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des enfants et des jeunes adultes atteints de MRC [12]. Récemment, une étude de randomisation mendélienne a toutefois mis en évidence une association entre l'épaisseur et la surface du cortex cérébral et à la fois la MRC, le DFG et l'albuminurie ; en particulier, l'association semble la plus forte avec l'épaisseur de la *pars opercularis*, une partie de l'aire de Broca impliquée dans le langage et la compréhension [13].

Si des études longitudinales ont montré que la transplantation rénale permet d'améliorer les troubles cognitifs comme la mémoire chez les patients IRCT, cette amélioration n'est que partielle et les patients transplantés présentent des performances cognitives restant inférieures aux témoins sains [14, 15], en particulier chez les patients les plus fragiles [15], suggérant des atteintes cognitives uniquement partiellement réversibles. La transplantation rénale semble également associée à une modification des biomarqueurs spécifiques de la BHE comme la *Neuron Specific Enolase* (NSE) [16].

La MRC s'accompagne également d'une altération thymique, la dépression touchant de 21 à 25 % des patients, et jusqu'à 39 % en hémodialyse [17], contre une prévalence de 3 à 4 % en population générale (OMS). De plus, la dépression au cours de la MRC semble souvent résistante aux traitements, notamment aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (traitement de référence en première intention dans la dépression). Les résultats de l'essai randomisé CAST ont mis en évidence que le traitement par sertraline n'était pas plus efficace que le placebo chez les patients atteints de MRC [18].

## Causes et mécanismes potentiels

La prévalence de certains facteurs de risques classiques de démence vasculaire est élevée dans la population MRC, comme l'âge avancé, l'hypertension artérielle (présente chez plus de 80 % des patients MRC [19]), et le diabète (représentant toujours la première cause d'IRCT en France [20]), la dyslipidémie ou le tabagisme. Cependant la prévalence importante de ces facteurs de risques ne semble pas expliquer à elle seule la fréquence et la gravité des troubles cognitifs au cours de la MRC [7].

Il a par ailleurs été montré que l'acidose métabolique chronique, fréquente chez les patients MRC, en plus d'aggraver la progression de la MRC, aurait également un effet délétère sur les performances cognitives et motrices [21, 22], bien que la physiopathologie des atteintes du système nerveux central liées à l'acidose ne soit pas actuellement élucidée. Une diminution d'un mmol/L de bicarbonatémie correspondrait à un vieillissement cérébral de 4,3 mois [21]. De plus, chez les patients IRCT, les séances d'hémodialyse sont associées à une diminution du flux sanguin cérébral de 10 % en moyenne [23].

Ces atteintes neurocognitives ont également été mises en évidence dans quelques travaux chez le rongeur après modélisation expérimentale d'une MRC [24-28].

Les travaux de Mazumder *et al.* ont mis en évidence plusieurs atteintes neurocomportementales et thymiques au cours d'un modèle de MRC par régime enrichi en adénine à 0,3 % chez la souris : les auteurs ont décrit une atteinte de la mémoire de travail, de la mémoire spatiale, un phénotype de type dépressif, ainsi qu'un phénotype anxieux chez les animaux MRC, en lien avec une inflammation cérébrale, une augmentation du stress oxydatif, et une dysfonction mitochondriale cérébrale, ainsi qu'une diminution de l'activité d'acétylcholinestérase neuronale [26, 29]. Des atteintes de la mémoire spatiale, de la mémoire de travail et de la coordination motrice, ainsi que des phénotypes anxieux et dépressifs ont également été retrouvés dans les travaux de Fujisaki *et al.*

Haruyama *et al.*, et de Karbowska *et al.* après un modèle de MRC par néphrectomie des 5/6<sup>e</sup> [25, 27, 30], notamment en lien avec une augmentation du stress oxydatif.

## Rôle des toxines urémiques

Les toxines urémiques correspondent à des composés qui, dans des conditions physiologiques, sont excrétés par les reins sains, et dont l'accumulation en cas de maladie rénale exerce un effet délétère sur les fonctions biologiques [31]. À ce jour, 130 toxines urémiques ont été identifiées (base de données EUTox). Les patients atteints de MRC sont exposés à des niveaux de toxines urémiques 10 à 100 fois supérieurs à ceux observés dans la population générale. Les indoles font partie des toxines urémiques liées aux protéines dérivées du métabolisme du tryptophane et leurs concentrations plasmatiques sont associées au risque d'événements cardiovasculaires majeurs [32]. Parmi les indoles, l'indoxyl sulfate (IS) est notamment connu pour exercer une toxicité endothéliale [33]. Après l'ingestion de protéines, le tryptophane est converti en indole par les bactéries du microbiote colique porteuses de tryptophanase. L'indole est absorbé par l'épithélium colique et transformé en indoxyl puis en IS par le foie.

L'accumulation des toxines urémiques au cours de la MRC pourrait jouer un rôle important dans ces atteintes neurocognitives [7]. En effet, chez les patients MRC, les taux sériques d'IS sont associés à une atteinte des fonctions cognitives aux stades précoces de la MRC [34] et en hémodialyse [35] ; cette association n'était pas retrouvée avec le para-cresyl sulfate dans les deux études précédentes [34, 35]. Une étude rétrospective japonaise a montré que la chélation digestive de toxines urémiques et de leurs précurseurs par AST-120 chez les patients MRC était associée à une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) de plus de 26 % à 5 ans (32 % *versus* 48,7 %,  $p < 0,0001$ ) [36]. Ces résultats restent toutefois à nuancer étant donné le *design* non contrôlé, rétrospectif et monocentrique de cette étude et son faible effectif.

Si plusieurs toxines urémiques, comme les composés guanidino [37] et les kynurénines [38], semblent associées à une neurotoxicité ainsi qu'aux atteintes neurocognitives. L'IS est la toxine de loin la plus étudiée dans la littérature dans le contexte des atteintes neurocognitives au cours de la MRC. C'est la seule toxine urémique dont l'accumulation a été rapportée dans des travaux pré-cliniques comme associée à la fois à l'augmentation de l'inflammation, à la dysfonction endothéliale, au stress oxydatif, à l'activation des cellules gliales et à l'apoptose neuronale [39].

En particulier, *in vitro*, l'IS semble avoir une toxicité neuronale directe [40, 41], ainsi que sur les cellules gliales

en induisant des phénomènes neuro-inflammatoires et du stress oxydatif [40, 42].

L'induction d'une MRC par régime enrichi en adénine chez le rongeur provoque une augmentation des taux d'IS dans le cerveau des animaux [27, 43]. Certains travaux chez le rat retrouvent des atteintes préférentielles de l'hippocampe [41], structure cérébrale impliquée dans la mémoire, ou du tronc cérébral, associées à une diminution des neurotransmetteurs cérébraux comme la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine et à des atteintes cognitives [27]. L'étude d'Oshima *et al.* chez le rat a montré que les neurones de la médullaire bulbo-spinale rostro-ventrale médiale expriment les OAT1 et 3, qui permettent le passage d'IS dans le cytoplasme des neurones [44]. L'hypothèse des auteurs est qu'en cas d'accumulation d'IS, celui-ci va ainsi entrer de façon importante dans les neurones, induisant la production de dérivés réactifs de l'oxygène conduisant à leur hyperactivation et pouvant provoquer une hypertension artérielle [44].

D'autres études récentes ont retrouvé un lien entre IS et atteinte neuro-comportementale. Les travaux de Watanabe *et al.* ont montré une augmentation des lésions de pycnose dans les neurones de l'hippocampe chez les rats MRC (régime adénine) ainsi qu'une altération des capacités d'apprentissage comme la mémoire de travail [41]. *In vitro*, l'incubation, avec à la fois un mélange de toxines urémiques et de l'IS, était associée à une diminution de la viabilité des neurones hippocampiques de souris [41]. Les travaux de Karbowska *et al.* ont montré que les rats ayant reçu de l'IS présentaient des comportements anxio-dépressifs, une diminution de l'activité locomotrice et exploratoire, une altération de la coordination motrice et de la mémoire spatiale par rapport aux rats contrôle. Chez ces animaux, il existait une accumulation de l'IS particulièrement importante dans le tronc cérébral, associée à une diminution des concentrations cérébrales des neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine [27].

Le paracrésyl sulfate semble également s'accumuler dans le cerveau des animaux après modélisation d'une MRC, et la chélation digestive par AST-120 semble réduire sa concentration cérébrale, contrairement à l'IS [43]. De plus, son administration semble aggraver les phénomènes d'inflammation et de stress oxydatif cérébral et les atteintes neurologiques [45].

## Rôle d'AhR

L'accumulation en situation de MRC des toxines urémiques comme l'IS ou les kynurénines conduit à l'activation du facteur de transcription *Aryl hydrocarbon Receptor* (AhR) [46]. L'AhR est un facteur de transcription

cytosolique d'expression ubiquitaire qui intervient dans de nombreuses voies de signalisation. Plusieurs travaux ont montré que l'activation d'AhR par l'IS conduit à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires au cours de la MRC. L'activation d'AhR par les indoles (IS ou acide indole acétique, issus du métabolisme du tryptophane) conduit à une dysfonction endothéliale [33] en induisant une inflammation endothéliale, une augmentation du stress oxydatif et une activation de la cascade de coagulation, notamment en augmentant la production de facteur tissulaire, entraînant une augmentation du risque thrombotique [47-50]. Chez le rat, AhR est particulièrement exprimé dans le cerveau, notamment dans les zones impliquées dans la mémoire comme les zones corticales ou l'hippocampe [51]. Son rôle en pathologie humaine semble toutefois complexe. En effet, l'activation cérébrale d'AhR semble pouvoir être à la fois bénéfique ou néfaste en fonction des ligands d'AhR impliqués et des pathologies. Les ligands exogènes comme les toxines seraient capables d'accélérer le vieillissement cérébral, tandis que les ligands endogènes semblent la ralentir [52]. L'activation d'AhR par des ligands endogènes semble protectrice dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multi-systématisée, alors que son activation par des toxines exogènes, notamment les kynurénines, semble aggraver l'atteinte neuronale au cours de la maladie d'Alzheimer et la chorée de Huntington [52]. Par ailleurs, il a été montré que l'expression d'AhR était augmentée dans le cerveau après une agression cérébrale aiguë comme un traumatisme crânien chez le rat [53].

Par ailleurs, une étude a montré que l'activation d'AhR par l'IS induisait une augmentation de la perméabilité vasculaire *in vitro* sur des cellules d'aorte bovines, notamment via une altération de la phosphorylation des VE-cadhérines [54]. Il semble alors probable que la dysfonction endothéliale périphérique médiée par l'activation d'AhR en réponse à l'accumulation entre autres de l'IS [33] puisse participer à l'atteinte cérébrale au cours de la MRC, altérant l'intégrité de la barrière-hémato-encéphalique (BHE), bien qu'il n'existe pas actuellement dans la littérature de travaux s'intéressant à ce phénomène au niveau cérébral. Bien qu'à ce jour il ne soit pas possible de relier de façon certaine l'activation d'AhR par l'accumulation des toxines urémiques, la dysfonction endothéliale cérébrale, l'atteinte de la BHE et les atteintes cognitives au cours de la MRC, la voie IS-AhR constitue une hypothèse sérieuse pour expliquer ces atteintes.

## La dysfonction de la barrière hémato-encéphalique dans la maladie rénale chronique

La BHE est une barrière physiologique entre le compartiment sanguin et le système nerveux central. Elle est en

effet particulièrement sélective pour protéger les cellules neuronales du système nerveux central des agents pathogènes et des molécules neurotoxiques circulantes. Cette sélectivité est assurée par ses caractéristiques anatomiques et cellulaires. Elle est composée de l'endothélium cérébral, des péricytes, de la lame basale et des pieds des astrocytes (*figure 1*) [55].

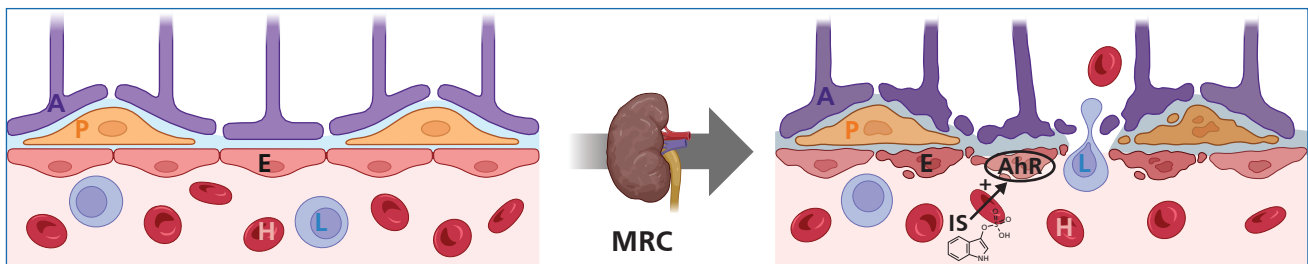
La rupture de la barrière hémato-encéphalique semble être un mécanisme important des pathologies neurodégénératives. L'étude de Nation *et al.* a montré que la rupture de la BHE et l'atteinte des capillaires cérébraux dans l'hippocampe et le gyrus parahippocampique étaient associées aux atteintes neurocognitives précoces [56]. La rupture de la BHE semble apparaître précocement dans la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans d'autres pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington et l'atrophie multi-systématisée [57]. En effet, une dégénérescence des cellules endothéliales et des péricytes, des fuites intra-parenchymateuses de protéines dérivées du sang, d'hématies et de leucocytes à partir des capillaires cérébraux et une altération de l'angiogenèse ont été retrouvées après analyse post-mortem de cerveaux de patients porteurs de ces maladies neurodégénératives [57].

Par ailleurs, une atteinte de l'intégrité de la BHE a été décrite dans d'autres pathologies systémiques comme le diabète ou l'hypertension. En effet, le diabète est responsable d'une atteinte microvasculaire systémique importante, notamment *via* une augmentation de l'inflammation et des dérivés réactifs de l'oxygène au niveau endothélial [58]. En particulier, il est associé à une diminution de l'expression des protéines de jonction serrées endothéliales de la BHE comme l'occludine, la claudine 5 et ZO-1 [59]; l'hyper- et l'hypoglycémie perturbent l'expression des transporteurs de glucose GLUT-1, GLUT-3 et GLUT-4 au sein de la BHE [58] et la consommation énergétique cérébrale. Ces éléments participent à expliquer que le diabète est un facteur de risque important de démence et un facteur aggravant en cas d'AVC [60]. L'hypertension

artérielle est, elle aussi, un facteur de risque majeur de démence et de survenue d'un AVC. De nombreuses données expérimentales ont mis en évidence l'existence d'une rupture de la BHE au cours de l'hypertension [61]. En particulier, l'hypertension dépendante de l'angiotensine-II semble responsable d'une rupture de la BHE importante avec activation microgliale et d'une atteinte cognitive chez la souris [62]. Le contrôle tensionnel médicamenteux, en particulier par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, permet d'atténuer la rupture de la BHE chez le rongeur hypertendu [61]. Enfin, la dysfonction de la BHE semble être impliquée dans la physiopathologie de la dépression et être un facteur associé à la résistance aux traitements [63].

La rupture de la BHE semble donc être un mécanisme important au cours de pathologies ayant en commun d'être associées à des atteintes cognitives, comme les maladies neurodégénératives et les maladies systémiques chroniques à tropisme cérébral, également associées à une susceptibilité accrue aux AVC, telle la MRC. Les travaux de Mazumder *et al.* ont en effet mis en évidence l'existence d'une altération de la BHE évaluée par la fuite intra-cérébrale de bleu d'Evans au cours d'une MRC expérimentale chez la souris [26].

Notre équipe a caractérisé l'implication des toxines urémiques dans les anomalies cérébrales dans plusieurs modèles de MRC chez le rongeur. Les animaux MRC présentaient une accumulation sérique significative d'IS par rapport aux animaux contrôle, qui était associée à une activation d'Ahr, des troubles cognitifs avec atteinte de la mémoire de travail, de la mémoire visuelle et de la mémoire sociale, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité de la BHE (évaluée par scintigraphie cérébrale au  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA). Il existait une corrélation significative entre la perméabilité de la BHE et les déficits cognitifs, ainsi qu'avec les concentrations sériques d'IS. De plus, une surcharge en IS était associée à une altération plus importante des fonctions cognitives et à une perméabilité accrue de la BHE, pour une fonction rénale équivalente. Les souris AhR-*knockout* étaient protégées contre les perturbations



**Figure 1** • Architecture de la barrière hémato-encéphalique et mécanisme proposé de rupture de la barrière hémato-encéphalique au cours de la maladie rénale chronique.

A : astrocyte ; AhR : *Aryl hydrocarbon Receptor* ; E : cellule endothéliale cérébrale ; H : hématie ; IS : indoxyl sulfate ; L : leucocyte ; MRC : maladie rénale chronique ; P : péricyte. Figure réalisée avec Biorender.com (2023).

de la barrière hémato-encéphalique et les troubles cognitifs induits par l'administration d'IS [64]. Ainsi, nous avons identifié la dysfonction de la BHE comme un mécanisme important des atteintes cognitives au cours de la MRC, sous l'influence de l'activation d'AhR par l'IS.

Une des hypothèses serait que cette rupture initiale de la BHE est secondaire à une dysfonction endothéliale au niveau cérébral médiée par AhR, suite à l'accumulation d'IS au cours de la MRC (figure 1). En effet, la toxicité endothéliale

de l'IS est désormais bien établie [33] et l'AhR est exprimé de façon importante dans la BHE chez l'homme [65].

La confirmation d'une perméabilité accrue de la BHE et son lien aux toxines urémiques font l'objet de l'étude clinique BREIN en cours (NCT04328415).

Les résultats des principaux travaux expérimentaux *in vivo* concernant les atteintes neurologiques au cours de la MRC sont résumés dans le tableau 1.

TABLEAU 1 • Résumé des principaux travaux expérimentaux *in vivo* concernant les atteintes neurologiques au cours de la maladie rénale chronique (MRC).

Étude	Modèle de MRC	Atteinte neurologique	Mécanismes	Intervention
D'Hooge <i>et al.</i> , 1992 [37]	Souris, administration de créatinine, guanidine, acide guanidinosuccinique et méthylguanidine	Crises tonico-cloniques	Accumulation cérébrale d'acide guanidinosuccinique Potentiel épileptogène des composés guanidino et de leurs métabolites	Effet dose-dépendant
Fujisaki <i>et al.</i> , 2014 [25]	Souris, néphrectomie des 5/6 <sup>es</sup>	Atteinte de la mémoire de travail	Augmentation du stress oxydatif Augmentation de la pycnose hippocampique	Administration d'antioxydant (Tempol) : ↘ Pycnose ↘ Atteinte cognitive
Haruyama <i>et al.</i> , 2014 [24]	Souris, néphrectomie des 5/6 <sup>es</sup>	Atteinte de la mémoire de travail	↗ Stress oxydatif ↗ Concentrations cérébrales d'angiotensine II	Administration d'un ARA2 : ↘ Atteinte cognitive ↘ Lésions de l'ADN cérébral
Mazumder <i>et al.</i> , 2016 [26]	Souris, adénine 0,3 %	↗ Activité motrice Phénotype anxieux Phénotype dépressif	Rupture de la BHE	-
Sato <i>et al.</i> , 2017 [43]	Souris, adénine 0,2 %	-	Accumulation cérébrale d'IS et de PCS	Administration d'AST-120 : ↘ Concentrations cérébrales d'IS et PCS
Mazumder <i>et al.</i> , 2019 [29]	Souris, adénine 0,3 %	Atteinte motrice Phénotype dépressif Atteinte de la mémoire de travail et de la mémoire spatiale	↗ Stress oxydatif Inflammation cérébrale Dysfonction mitochondriale cérébrale ↘ Activité acétylcholinestérase cérébrale	-
Karbowska <i>et al.</i> , 2020 [27]	Rat, administration d'IS	Comportement apathique Phénotype anxieux ↘ Activité motrice ↘ Activité exploratoire	↗ Concentrations d'IS dans le tronc cérébral ↘ Concentrations de noradrénaline, dopamine et sérotonine dans le tronc cérébral	-
Bobot <i>et al.</i> , 2020 [64]	Rat, adénine 0,5 % ± administration d'IS, néphrectomie des 5/6 <sup>es</sup> Souris, administration d'IS ± AhR KO	Atteinte de la mémoire de travail Atteinte de la mémoire visuelle Atteinte de la mémoire sociale	↗ Perméabilité de la BHE Activation sérique d'AhR	Administration d'IS : ↗ Perméabilité de la BHE ↗ Atteintes cognitives Inactivation d'AhR : Protection contre la perméabilité de la BHE induite par l'IS
Watanabe <i>et al.</i> , 2021 [41]	Rat, adénine 0,5 %	Atteinte de la mémoire de travail	↗ Pycnose hippocampique	-

AhR : Aryl hydrocarbon Receptor ; ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ; BHE : barrière hémato-encéphalique ; IS : indoxyl sulfate ; KO : knock-out ; PCS : paracrésyl sulfate.

## Conséquences de la dysfonction de la BHE

### Neuro-inflammation

De nombreux travaux ont rapporté un lien entre rupture de la BHE et processus neuro-inflammatoires dans le contexte d'agression cérébrale, notamment en cas d'AVC [66]. Dans nos modèles de MRC, ce lien reste à préciser. Plusieurs travaux ont rapporté l'augmentation chronique des processus inflammatoires systémiques dans les modèles murins de MRC [67] ainsi que chez l'homme [68], la MRC conduisant à l'augmentation des concentrations circulantes de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1b, l'IL6 et le TNF $\alpha$  [69]. Les travaux d'Adesso *et al.* ont rapporté un lien entre IS et neuro-inflammation chez la souris, potentiellement réversible sous AST-120 [40, 42]. Des phénomènes d'astrocytose ont été mis en évidence dans des modèles de MRC par Mazumder *et al.* chez la souris après un régime enrichi en adénine [29].

### Prédisposition aux accidents vasculaires cérébraux

La MRC est également associée à un surrisque important de survenue d'AVC ischémique ou hémorragique et à un pronostic péjoratif après AVC [70]. Cette rupture « chronique » de la BHE pourrait ainsi prédisposer à la particulière gravité des AVC chez les patients porteurs d'une MRC, en augmentant la sensibilité des neurones à l'ischémie, ou en perturbant les mécanismes de régulation inflammatoire dans le cerveau [70]. Par ailleurs, des études d'imagerie ont montré que les patients MRC asymptomatiques avaient une prévalence de lésions microvasculaires de la substance blanche de 54 % et d'infarctus cérébraux silencieux de 32 % à l'IRM cérébrale [71], pouvant être le reflet de la dysfonction de la BHE. Les travaux de Cuartero *et al.* chez la souris non-MRC ont montré que la modélisation d'un AVC par occlusion de l'artère cérébrale moyenne (OACM) induisait une augmentation de l'expression neuronale globale et nucléaire d'Ahr. Après OACM, l'inhibition d'Ahr à la fois pharmacologique et par inactivation génétique était neuroprotectrice, alors que l'exposition à la L-kynurénine augmentait l'expression cérébrale d'Ahr et le volume de l'AVC [72]. L'implication de l'activation d'Ahr sur la sévérité de l'AVC dans le contexte de la MRC reste cependant à évaluer.

### Prédisposition à la neurotoxicité médicamenteuse

Il est également possible que cette rupture de la BHE augmenterait le passage de certains médicaments dans le parenchyme cérébral [73], expliquant la plus grande fréquence des phénomènes de neurotoxicité chez les

patients MRC. Cela reste cependant à confirmer dans des études dédiées.

## Conclusion

La rupture de la BHE apparaît comme un mécanisme important à l'origine des atteintes cognitives au cours de modèles expérimentaux de MRC. L'accumulation de toxines urémiques au cours de la MRC comme l'IS, via l'activation d'Ahr, est un mécanisme central de cette dysfonction de la BHE. Cela reste à confirmer chez l'homme, bien que de nombreux arguments indirects comme une grande prévalence des lésions microvasculaires cérébrales ou une plus grande susceptibilité aux AVC et à la toxicité des médicaments le suggèrent.

Les conséquences de cette rupture de la BHE au cours de la MRC chez l'homme et l'identification des mécanismes impliqués restent à ce jour à déterminer.

### Liens d'intérêts :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## TAKE HOME MESSAGES

- Les troubles cognitifs sont très fréquents chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC), dès les stades précoces, et leur survenue est plus précoce que dans la population générale. Il n'y a actuellement pas de traitement permettant d'améliorer le déclin cognitif au cours de la MRC, et la transplantation n'améliore que partiellement les troubles cognitifs.
- L'accumulation des toxines urémiques, exerçant une toxicité endothéliale, apparaît comme un des facteurs spécifiques expliquant les atteintes cérébrales dans la MRC.
- En particulier, l'accumulation d'indoxyl sulfate induit une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans plusieurs modèles de MRC chez le rongeur. La rupture de la BHE est corrélée aux atteintes cognitives et dépendante de l'activation d'*Aryl hydrocarbon Receptor* par l'indoxyl sulfate. Cela doit être confirmé chez l'homme.
- L'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pourrait ainsi jouer un rôle majeur dans l'altération des performances cognitives et la sévérité des AVC au cours de la MRC.

## Références

- 1 • Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 353-63.
- 2 • Gupta A, Montgomery RN, Bedros V, et al. Subclinical cognitive impairment and listing for kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 ; 14 : 567-75.
- 3 • Burns CM, Knopman DS, Tupper DE, et al. prevalence and risk of severe cognitive impairment in advanced chronic kidney disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018 ; 73 : 393-9.
- 4 • Gesualdo GD, Duarte JG, Zazzetta MS, et al. Cognitive impairment of patients with chronic renal disease on hemodialysis and its relationship with sociodemographic and clinical characteristics. *Dement Neuropsychol* 2017 ; 11 : 221-6.
- 5 • Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997 ; 349 : 1793-6.
- 6 • Pépin M, Ferreira AC, Arici M, et al. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. *Nephrol Dial Transplant* 2021 ; 37 (Suppl. 2) : ii23-32.
- 7 • Liabeuf S, Pepin M, Franssen CFM, et al. Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant* 2021 ; 37 (Suppl. 2) : ii33-44.
- 8 • Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2010 ; 58 : 338-45.
- 9 • Krishnan AV, Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol* 2009 ; 5 : 542-51.
- 10 • Xu H, Garcia-Ptacek S, Trevisan M, et al. Kidney function, kidney function decline, and the risk of dementia in older adults: a registry-based study. *Neurology* 2021 ; 96 : e2956-65.
- 11 • Berger I, Wu S, Masson P, et al. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016 ; 14 : 206.
- 12 • Hartung EA, Erus G, Jawad AF, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in children and young adults with CKD. *Am J Kidney Dis* 2018 ; 72 : 349-59.
- 13 • Chen X, Kong J, Pan J, et al. Kidney damage causally affects the brain cortical structure: A Mendelian randomization study. *EBioMedicine* 2021 ; 72 : 103592.
- 14 • Joshee P, Wood AG, Wood ER, Grunfeld EA. Meta-analysis of cognitive functioning in patients following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2018 ; 33 : 1268-77.
- 15 • Chu NM, Gross AL, Shaffer AA, et al. Frailty and changes in cognitive function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019 ; 30 : 336-45.
- 16 • Hernandez L, Ward LJ, Arefin S, et al. Blood-brain barrier biomarkers before and after kidney transplantation. *Int J Mol Sci* 2023 ; 24 : 6628.
- 17 • Palmer S, Vecchio M, Craig JC, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 179-91.
- 18 • Hedayati SS, Gregg LP, Carmody T, et al. Effect of sertraline on depressive symptoms in patients with chronic kidney disease without dialysis dependence: The CAST randomized clinical trial. *JAMA* 2017 ; 318 : 1876.
- 19 • Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015 ; 22 : 88-95.
- 20 • Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018 ; 25 : 121-32.
- 21 • Dobre M, Gaussoin SA, Bates JT, et al. Serum bicarbonate concentration and cognitive function in hypertensive adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 ; 13 : 596-603.
- 22 • Imenez Silva PH, Unwin R, Hoorn EJ, et al. Acidosis, cognitive dysfunction and motor impairments in patients with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021 ; 37 (Suppl. 2) : ii4-12.
- 23 • Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 1317-25.
- 24 • Haruyama N, Fujisaki K, Yamato M, et al. Improvement in spatial memory dysfunction by telmisartan through reduction of brain angiotensin II and oxidative stress in experimental uremic mice. *Life Sci* 2014 ; 113 : 55-9.
- 25 • Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, et al. Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 529-38.
- 26 • Mazumder MK, Giri A, Kumar S, Borah A. A highly reproducible mice model of chronic kidney disease: Evidences of behavioural abnormalities and blood-brain barrier disruption. *Life Sci* 2016 ; 161 : 27-36.
- 27 • Karbowska M, Hermanowicz JM, Tankiewicz-Kwedlo A, et al. Neurobehavioral effects of uremic toxin-indoxyl sulfate in the rat model. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 9483.
- 28 • Li LC, Chen WY, Chen JB, et al. The AST-120 recovers uremic toxin-induced cognitive deficit via NLRP3 inflammasome pathway in astrocytes and microglia. *Biomedicines* 2021 ; 9 : 1252.
- 29 • Mazumder MK, Paul R, Bhattacharya P, Borah A. Neurological sequel of chronic kidney disease: From diminished Acetylcholinesterase activity to mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and inflammation in mice brain. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 3097.
- 30 • Yu YH, Kim SW, Park DK, Song HY, Kim DS, Gil HW. Altered emotional phenotypes in chronic kidney disease following 5/6 nephrectomy. *Brain Sci* 2021 ; 11 : 882.
- 31 • Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1934-43.
- 32 • Dou L, Sallée M, Cerini C, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 876-87.
- 33 • Lano G, Burtsey S, Sallée M. Indoxyl sulfate, a uremic endotheliotoxin. *Toxins* 2020 ; 12 : E229.
- 34 • Yeh YC, Huang MF, Liang SS, et al. Indoxyl sulfate, not p-cresyl sulfate, is associated with cognitive impairment in early-stage chronic kidney disease. *Neurotoxicology* 2016 ; 53 : 148-52.
- 35 • Lin YT, Wu PH, Liang SS, et al. Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 20388.
- 36 • Sato E, Tanaka A, Oyama JI, et al. Long-term effects of AST-120 on the progression and prognosis of pre-dialysis chronic kidney disease: a 5-year retrospective study. *Heart Vessels* 2016 ; 31 : 1625-32.
- 37 • D'Hooge R, Pei YQ, Marescau B, De Deyn PP. Convulsive action and toxicity of uremic guanidino compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J Neurol Sci* 1992 ; 112 : 96-105.
- 38 • Malhotra R, Persic V, Zhang W, et al. Tryptophan and kynurenine levels and its association with sleep, nonphysical fatigue, and depression in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2017 ; 27 : 260-6.
- 39 • Assem M, Lando M, Grissi M, et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins* 2018 ; 10 : 303.
- 40 • Adesso S, Magnus T, Cuzzocrea S, et al. Indoxyl sulfate affects glial function increasing oxidative stress and neuroinflammation in chronic kidney disease: interaction between astrocytes and microglia. *Front Pharmacol* 2017 ; 8 : 370.
- 41 • Watanabe K, Sato E, Mishima E, et al. Effect of uremic toxins on hippocampal cell damage: analysis in vitro and in rat model of chronic kidney disease. *Heliyon* 2021 ; 7 : e06221.
- 42 • Adesso S, Paterniti I, Cuzzocrea S, et al. AST-120 reduces neuroinflammation induced by indoxyl sulfate in glial cells. *J Clin Med* 2018 ; 7 : 365.
- 43 • Sato E, Saigusa D, Mishima E, 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.
- 44 • Oshima N, Onimaru H, Matsubara H, et al. Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress. *Neuroscience* 2015 ; 304 : 133-45.
- 45 • Sun CY, Li JR, Wang YY, et al. p-Cresol sulfate caused behavior disorders and neurodegeneration in mice with unilateral nephrectomy involving oxidative stress and neuroinflammation. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 6687.
- 46 • Jourde-Chiche N, Burtsey S. Accumulation of protein-bound uremic toxins: the kidney remains the leading culprit in the gut-liver-kidney axis. *Kidney Int* 2020 ; 97 : 1102-4.
- 47 • Gondouin B, Cerini C, Dou L, et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 733-44.
- 48 • Kolachalama VB, Shashar M, Alousi F, et al. Uremic solute-aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis associates with thrombosis after vascular injury in humans. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 1063-72.
- 49 • Dou L, Poitevin S, Sallée M, et al. Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 986-99.
- 50 • Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, et al. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 1302-8.
- 51 • Juricek L, Coumoul X. The aryl hydrocarbon receptor and the nervous system. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19 : E2504.



- 52 • Ojo ES, Tischkau SA. The role of AhR in the hallmarks of brain aging: friend and foe. *Cells* 2021 ; 10 : 2729.
- 53 • Xu K, Yang Z, Shi R, Luo C, Zhang Z. Expression of aryl hydrocarbon receptor in rat brain lesions following traumatic brain injury. *Diagn Pathol* 2016 ; 11 : 72.
- 54 • Assefa EG, Yan Q, Gezahegn SB, et al. Role of resveratrol on indoxyl sulfate-induced endothelial hyperpermeability via Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR)/Src-Dependent Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2019 ; 2019 : 1-15.
- 55 • Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015 ; 163 : 1064-78.
- 56 • Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med* 2019 ; 25 : 270-6.
- 57 • Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2018 ; 14 : 133-50.
- 58 • Prasad S, Sajja RK, Naik P, Cucullo L. Diabetes mellitus and blood-brain barrier dysfunction: an overview. *J Pharmacovigil* 2014 ; 2 : 125.
- 59 • Hoffman WH, Stamatovic SM, Andjelkovic AV. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res* 2009 ; 1254 : 138-48.
- 60 • Dehondt JD, Holay Q, Brohee S, et al. Diabetes is an independent growth factor of ischemic stroke during reperfusion phase leading to poor clinical outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022 ; 31 : 106477.
- 61 • Katsi V, Marketou M, Maragkoudakis S, et al. Blood-brain barrier dysfunction: the undervalued frontier of hypertension. *J Hum Hypertens* 2020 ; 34 : 682-91.
- 62 • Foulquier S, Namsolleck P, Van Hagen BT, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: insights from prolonged angiotensin II infusion in mice. *Hypertens Res* 2018 ; 41 : 817-27.
- 63 • Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett* 2020 ; 726 : 133664.
- 64 • Bobot M, Thomas L, Moyon A, et al. Uremic toxic blood-brain barrier disruption mediated by AhR activation leads to cognitive impairment during experimental renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; 31 : 1509-21.
- 65 • Dauchy S, Dutheil F, Weaver RJ, et al. ABC transporters, cytochromes P450 and their main transcription factors: expression at the human blood-brain barrier. *J Neurochem* 2008 ; 107 : 1518-28.
- 66 • Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019 ; 316 : C135-53.
- 67 • Makhloufi C, Crescence L, Darbousset R, et al. Assessment of thrombotic and bleeding tendency in two mouse models of chronic kidney disease: adenine-diet and 5/6th nephrectomy. *TH Open* 2020 ; 04 : e66-76.
- 68 • Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015 ; 39 : 84-92.
- 69 • Miranda AS, Cordeiro TM, dos Santos Lacerda Soares TM, Ferreira RN, Simões e Silva AC. Kidney-brain axis inflammatory cross-talk: from bench to bedside. *Clin Sci* 2017 ; 131 : 1093-105.
- 70 • Bobot M, Suissa L, Hak JF, Burtesy S, Guillet B, Hache G. Kidney disease and stroke: epidemiology and potential mechanisms of susceptibility. *Nephrol Dial Transplant* 2023 ; gfad029.
- 71 • Shima H, Ishimura E, Naganuma T, et al. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities. *Kidney Blood Press Res* 2011 ; 34 : 430-8.
- 72 • Cuartero MI, Ballesteros I, de la Parra J, et al. L-kynurenine/aryl hydrocarbon receptor pathway mediates brain damage after experimental stroke. *Circulation* 2014 ; 130 : 2040-51.
- 73 • Solignac J, Farnault L, Robert T, et al. Successful treatment with adapted high dose methotrexate in a hemodialysis patient with primary central nervous system lymphoma: 100mg/m2 seems sufficient. *Nefrologia* 2021 ; S0211-6995(21)00090-4.



Octobre 2023  
14,8 x 21 cm • 384 pages  
Formats disponibles  
papier • ebook  
À partir de  
29,99 €

## Facteurs Humains en Santé

Des clés pour améliorer la sécurité des patients... et la vôtre!

**Un ouvrage clé pour appréhender la qualité et la sécurité des soins dans la perspective large de la gestion du risque**


Cet ouvrage est le premier consacré aux facteurs humains dans la santé. Rédigé par un collectif pluriprofessionnel de soixante auteurs experts, il démontre l'importance des facteurs humains dans les processus d'amélioration des soins. Il délivre des notions essentielles étayées d'exemples concrets justifiant leur application en pratique quotidienne. Dans une démarche didactique, chaque chapitre présente la même structure :

- > une **histoire vécue**
- > des **clés pour comprendre**
- > des **clés pour agir**
- > un **retour d'expérience**

Cet outil de terrain accompagnera tous les acteurs impliqués de près ou de loin dans le soin pour rendre le système de santé plus sûr.

Coordonnateurs : **Régis Fuzier** et **François Jaulin**

En savoir +



librairie medicale.com