

Étude épidémiologique pour explorer l'axe rein-cerveau dans la maladie rénale chronique

Etude qui sera réalisée par le Dr Hélène Levassort (CCA néphrologie-gériatrie, hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt) co encadrée par le Pr Massy (chef de service néphrologie, hôpital Ambroise Paré ; co-directeur équipe 5 du CESP) et le Dr Pépin (PH-U gériatrie, hôpital Ambroise Paré et membre de l'équipe 5 du CESP).

Temps d'étude : projet qui sera réalisé entre 10/2022 et 10/2025

Résumé du projet :

- Contexte :

Les toxines urémiques sont des molécules qui s'accumulent chez les patients ayant une MRC et qui présentent des effets biologiques directs et indirects pouvant entraîner des complications cardio-vasculaires et inflammatoires. Par ailleurs, quelques études ont montré une toxicité directe et indirecte de l'urée via la stimulation de cascades pro-inflammatoires et pro-apoptotiques (notamment par des mécanismes impliquant les toxines urémiques).

La MRC est associée à la présence de troubles cognitifs. Les données de la littérature suggèrent que cette relation est due aux dommages vasculaires, à la neurotoxicité induite par les toxines urémiques mais également à la parathormone (particulièrement augmentée dans la MRC). Par ailleurs, les patients atteints de MRC présentent plus fréquemment des symptômes dépressifs que la population générale, quel que soit le stade de la maladie. Des études récentes ont montré le rôle de l'inflammation et du stress oxydatif dans la dépression.

A ce jour, le rôle propre des toxines urémiques sur les atteintes neurologiques fréquemment rencontrées dans la maladie rénale chronique (troubles neurocognitifs et dépression) reste peu démontrée. Ainsi, le travail de cette thèse portera sur une large cohorte prospective de 3033 patients ayant une MRC bien caractérisée : la cohorte CKD-REIN (Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information).

- Objectifs :

Dans un premier temps, le rôle de l'urée sur la survenue de symptômes dépressifs sera étudié. La deuxième étape de ce projet portera sur l'impact des toxines urémiques, de leurs précurseurs et de la PTH sur les performances cognitives et les symptômes dépressif des patients ayant une MRC. Enfin, nous étudierons l'impact des troubles neurocognitifs sur

l'évolution de la maladie rénale chronique, comme étant à la fois une conséquence de la MRC mais aussi un facteur précipitant de sa dégradation.

- Méthodes :

Nous utiliserons des modèles linéaires mixtes pour étudier dans un premier temps le rôle de l'urée (comme variable explicative) sur la présence de symptômes dépressifs mesurés par le score CESD (comme variable explicative). Dans un second temps, nous utiliserons ces mêmes modèles pour étudier, l'impact des toxines urémiques, de leurs précurseurs et de la PTH (comme variable explicative) sur les performances cognitives au cours des 5 ans de suivi mesurées par le score au MMSE (comme variable à expliquer). Enfin nous utiliserons des modèles de Cox pour évaluer les facteurs associés à la survenue des évènements cardiovasculaires, rénaux (mise en place de la dialyse ou transplantation) et des décès au cours du suivi. Nous estimerons leur incidence dans un contexte de risque compétitifs.

- Résultats attendus / Perspectives :

Ce projet de thèse permettra de mieux comprendre les mécanismes en jeu entre la MRC et ses conséquences neurologiques. Il élucidera notamment le rôle spécifique des toxines urémiques et de l'urée dans les maladies cognitives et dépressives. Sur le plan clinique, ces études permettront également de proposer davantage de multidisciplinarité et de mieux prévenir la survenue de ces maladies qui constituent un fardeau majeur à la fois en terme de morbidité et de mortalité.