

## PROPOSITION SUJETS DE THESES

### CONTRATS DOCTORAUX 2021-2024

**Appel ciblé** (merci de cocher la case correspondante):

**Contrat doctoral établissement ED 536**

**Contrat doctoral EUR Implantéus**

**Contrat doctoral EUR Implantéus – co financement INRAe**

---

**Directeur de thèse** : Philippe Obert (70%) **Co-directeur éventuel** : Stéphane Nottin (30%)

**Co-encadrant éventuel** : Claire Maufrais.

**Titre en français** : **F**onction **R**égionale **M**yocardique dans l'Insuffisance rénale chronique terminale : approche mécanistique et rôle car**D**ioprotecteur de la réh**A**bilitation par **L'**Exercice physique – essai clinique FORMIDABLE.

**Titre en anglais**: Regional myocardial function in end-stage renal disease: mechanistic approach and the role of exercise training-induced cardioprotection.

**Mots-clés** : Insuffisance rénale – dialyse – exercice physique – imagerie de déformation.

**Domaine / Thématique** : Sciences de la Santé ; physiologie, Exercice.

**Co tutelle** : Non **Pays** :

**Opportunités de mobilité à l'international du doctorant dans le cadre de sa thèse** : non

**Profil du candidat** : Médecine – Biologie – STAPS

**Présentation détaillée du sujet** :

L'insuffisance rénale chronique représente un enjeu majeur de santé publique, avec de 5 à 10% de la population mondiale concernée. La prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), requérant le recours à un traitement de suppléance comme la dialyse, ne cessent d'augmenter. L'IRCT est associée à un remodelage pathologique et à une détérioration de la fonction du ventricule gauche (VG) et de la macro/microcirculation coronaire (Hensen et al., 2018). Chez les patients dialysés, le risque de mortalité est 10 à 20 fois supérieur par rapport à la population générale.

L'hémodialyse (HD) représente la technique de traitement la plus utilisée pour suppléer la fonction rénale défaillante dans l'IRCT. Bien qu'indispensable à la survie du patient, l'HD est à l'origine d'une instabilité hémodynamique importante en partie liée à la chute du volume plasmatique (McGuire et al., 2018). Associées aux altérations de la macro/microcirculation coronaire, ces perturbations hémodynamiques induisent notamment une hypoperfusion myocardique per-dialytique à l'origine d'une ischémie myocardique transitoire, conduisant à une **dysfonction myocardique** transitoire (i.e. sidération myocardique) (Assa et al., 2012; McGuire et al., 2018). A notre connaissance, les effets de la dialyse sur la fonction régionale myocardique concernent spécifiquement les altérations de la fonction systolique (dite de vidange) mais aucune étude n'apparaît disponible sur la **fonction diastolique** (dite de remplissage), alors même que le remplissage ventriculaire est un élément central de la performance ventriculaire lors de l'éjection (e.g. couplage diastolo-systolique).

Le remplissage VG est essentiellement passif, conditionné par des différences de pression. Sa qualité est fonction du gradient de pression qui règne entre la base (niveau mitral) et l'apex (la pointe) du VG. Ce gradient de pression intraventriculaire est impacté par la pression maximale auriculaire gauche, elle-même fortement influencée par le retour veineux. Il est cependant surtout conditionné par les propriétés intrinsèques de relaxation et de compliance du myocarde (Greenberg et al., 2001), des propriétés altérées par une ischémie myocardique (Gibbons Kroeker et al., 1995; Goethals et al., 1980; Hess et al., 1983), et la détorsion ventriculaire, un phénomène biomécanique qui intègre notamment la restitution des forces et de l'énergie emmagasinées dans les structures conjonctives myocardiques lors de la systole (Hodzic et al., 2020; Notomi et al., 2008). La dialyse induit une perte de volume plasmatique, contribuant à réduire la pression auriculaire gauche (Sarafidis et al., 2017) ; elle est associée par ailleurs à une hypoperfusion/ischémie segmentaire sélective du VG (Assa et al., 2012; McGuire et al., 2018) ; autant d'éléments susceptibles d'impacter défavorablement le remplissage du VG. **A partir d'une approche mécanistique innovante, intégrant dynamique des flux sanguins intraventriculaires et profils d'écoulement (e.g. vortex), gradient de pression intraventriculaire, déformations myocardiques segmentaires (analyse spatio-temporelle, contractions post-systoliques, ...) et détorsion du VG, un premier objectif sera de caractériser finement les effets de la dialyse sur la fonction diastolique et le remplissage ventriculaire gauche (WP1), et de fait mieux cerner sa contribution à l'altération de la fonction d'éjection.**

La répétition des épisodes ischémiques intradialytiques, préalablement décrits, contribue à exacerber le remodelage fonctionnel cardiaque délétère et précipiter le patient vers l'insuffisance cardiaque (Lukowsky et al., 2012). Le développement de stratégies de stabilisation hémodynamique per-dialytique apparaît aujourd'hui primordial dans l'approche thérapeutique du patient IRCT et l'exercice physique intradialytique (EPI) occupe une place de choix. La réduction des volumes liquidiens au décours de la dialyse est impactée par l'EPI, ce dernier contribuant à une meilleure préservation du volume plasmatique (Ookawara et al., 2016), phénomène pouvant potentiellement impacter le retour veineux et de fait la pression

auriculaire gauche. Par ailleurs, des premiers résultats préliminaires de notre laboratoire, venant conforter de récentes études (McGuire et al., 2019; Penny et al., 2018), ont montré un déclin moins important de la fonction systolique régionale myocardique au décours de la dialyse et une limitation des sidérations myocardiques en condition EPI par rapport à la dialyse standard. Aucune étude n'est à ce jour disponible sur la fonction diastolique. **Reprenant la même approche méthodologique que dans le WP1, nous préciserons au plan mécanistique les effets de l'EPI sur la fonction diastolique et le remplissage ventriculaire gauche (WP2).**

L'exercice physique présente des effets pléiotropiques, bénéfiques notamment sur le système cardiovasculaire. Dans l'hypertension ou le diabète, des comorbidités fréquentes chez les patients IRCT, la réhabilitation cardiovasculaire a des effets favorables sur les facteurs de risque cardiovasculaire, l'inflammation systémique et tissulaire, mais également le remodelage et la fonction myocardique. Les patients dialysés ont une augmentation du risque de morbi-mortalité, dont les raisons tiennent à la fois aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et à ceux spécifiques à l'IRCT (e.g. urémie, inflammation,...) mais aussi potentiellement au traitement par dialyse (Assa et al., 2012). Ils présentent une hypertrophie du VG associée à une dysfonction myocardique globale et régionale (Odudu and McIntyre, 2016). Un programme de réhabilitation par l'exercice pourrait permettre de corriger ce remodelage morphologique et fonctionnel pathologique, mais **aucune information** n'est disponible à notre connaissance au sein de cette population de patients IRCT. Chez ces patients, l'exercice physique peut être appliqué soit pendant un jour avec (i.e. EPI) ou sans (i.e. exercice physique inter-dialytique) dialyse. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'EPI apporte plus de bénéfices que l'exercice physique inter-dialytique grâce à ses effets cardioprotecteurs (i.e. limite le phénomène de sidération myocardique) répétés à chaque session de dialyse venant se surajouter aux effets bénéfiques classiques cités précédemment. **Un troisième objectif de ce projet sera de comparer les effets d'un programme de réentraînement axé sur l'EPI vs l'exercice inter-dialytique sur le remodelage et la fonction régionale myocardique à la fois en condition basale (i.e. avant branchement) et en réponse à une session de dialyse standard (WP3).**

#### Références bibliographiques :

- Assa, S., Hummel, Y.M., Voors, A.A., Kuipers, J., Westerhuis, R., de Jong, P.E., Franssen, C.F.M., 2012. Hemodialysis-Induced Regional Left Ventricular Systolic Dysfunction: Prevalence, Patient and Dialysis Treatment-Related Factors, and Prognostic Significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 7, 1615–1623. <https://doi.org/10.2215/CJN.00850112>
- Gibbons Kroeker, C.A., Tyberg, J.V., Beyar, R., 1995. Effects of Ischemia on Left Ventricular Apex Rotation. *Circulation* 92, 3539–3548. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.12.3539>
- Goethals, M.A., Housmans, P.R., Brutsaert, D.L., 1980. Load-dependence of physiologically relaxing cardiac muscle. *European Heart Journal* 1, 81–87. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/1.suppl\\_1.81](https://doi.org/10.1093/eurheartj/1.suppl_1.81)

- Greenberg, N.L., Vandervoort, P.M., Firstenberg, M.S., Garcia, M.J., Thomas, J.D., 2001. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280, H2507-2515.
- Hensen, L.C.R., Goossens, K., Delgado, V., Abou, R., Rotmans, J.I., Jukema, J.W., Bax, J.J., 2018. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in pre-dialysis and dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 20, 560–568. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1077>
- Hess, O.M., Osakada, G., Lavelle, J.F., Gallagher, K.P., Kemper, W.S., Ross, J., 1983. Diastolic myocardial wall stiffness and ventricular relaxation during partial and complete coronary occlusions in the conscious dog. *Circ Res* 52, 387–400. <https://doi.org/10.1161/01.res.52.4.387>
- Hodzic, A., Garcia, D., Saloux, E., Ribeiro, P.A.B., Ethier, A., Thomas, J.D., Milliez, P., Normand, H., Tournoux, F., 2020. Echocardiographic evidence of left ventricular untwisting-filling interplay. *Cardiovascular Ultrasound* 18, 8. <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00190-6>
- Konstantinidou, E., Koukouvou, G., Kouidi, E., Deligiannis, A., Tourkantonis, A., 2002. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 34, 40–45. <https://doi.org/10.1080/165019702317242695>
- Kouidi, E., Grekas, D., Deligiannis, A., Tourkantonis, A., 2004. Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. *Clin Nephrol* 61 Suppl 1, S31-38.
- Kuzuya, T., Hoshida, S., Yamashita, N., Fuji, H., Oe, H., Hori, M., Kamada, T., Tada, M., 1993. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 72, 1293–1299. <https://doi.org/10.1161/01.res.72.6.1293>
- Lukowsky, L.R., Kheifets, L., Arah, O.A., Nissenson, A.R., Kalantar-Zadeh, K., 2012. Patterns and predictors of early mortality in incident hemodialysis patients: new insights. *Am. J. Nephrol.* 35, 548–558. <https://doi.org/10.1159/000338673>
- McGuire, S., Horton, E.J., Renshaw, D., Chan, K., Jimenez, A., Maddock, H., Krishnan, N., McGregor, G., 2019. Cardiac stunning during haemodialysis: the therapeutic effect of intradialytic exercise. *Clinical Kidney Journal* sfz159. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz159>
- McGuire, S., Horton, E.J., Renshaw, D., Jimenez, A., Krishnan, N., McGregor, G., 2018. Hemodynamic Instability during Dialysis: The Potential Role of Intradialytic Exercise. *Biomed Res Int* 2018, 8276912. <https://doi.org/10.1155/2018/8276912>
- Notomi, Y., Popovic, Z.B., Yamada, H., Wallick, D.W., Martin, M.G., Oryszak, S.J., Shiota, T., Greenberg, N.L., Thomas, J.D., 2008. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294, H505-513. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00975.2007>
- Odudu, A., McIntyre, C.W., 2016. An Update on Intradialytic Cardiac Dysfunction. *Semin Dial* 29, 435–441. <https://doi.org/10.1111/sdi.12532>
- Ookawara, S., Miyazawa, H., Ito, K., Ueda, Y., Kaku, Y., Hirai, K., Hoshino, T., Mori, H., Yoshida, I., Morishita, Y., Tabei, K., 2016. Blood Volume Changes Induced By Low-Intensity Intradialytic Exercise in Long-Term Hemodialysis Patients. *ASAIO J* 62, 190–196. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000320>
- Penny, J.D., Salerno, F.R., Brar, R., Garcia, E., Rossum, K., McIntyre, C.W., Bohm, C.J., 2018. Intradialytic exercise preconditioning: an exploratory study on the effect on myocardial stunning. *Nephrol. Dial. Transplant.* <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy376>
- Sarafidis, P.A., Kamperidis, V., Loutradis, C., Tsilonis, K., Mpoutsouki, F., Saratzis, A., Giannakoulas, G., Sianos, G., Karvounis, H., 2017. Haemodialysis acutely deteriorates left and



right diastolic function and myocardial performance: an effect related to high ultrafiltration volumes? Nephrology Dialysis Transplantation 32, 1402–1409.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw345>

Les sujets devront être adressés à  
[gestion-ed@univ-avignon.fr](mailto:gestion-ed@univ-avignon.fr)  
avant le 7 mars 2022